

In den meisten unpolaren organischen Lösungsmitteln ist das Bromierungsprodukt unlöslich. Auch Wasser löst nicht und verändert die Substanz nicht einmal beim kurzen Aufkochen. Beim Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff sinkt der Schmelzpunkt etwa um 2–3° und der Bromgehalt steigt, wahrscheinlich durch eine in der Hitze eintretende Bromierungsreaktion. Von einem solchen Produkt stammt die folgende Analyse:

$C_{14}H_{12}O_4Br_2S$ (436.1) Ber. C 37.20 H 2.68 S 7.09 Br 35.35

Gef. C 38.03 H 2.14 S 7.44 Br 38.60

Reinere Substanz bekommt man, wenn man vorsichtig aus Aceton umkristallisiert. Das Dibromid ist dann ganz weiß.

381. Rolf Huisgen und Helmut Walz: Die elektrischen Momente der aliphatischen Lactame und die Konfiguration der Säureamidgruppe¹⁾

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität München]

(Eingegangen am 8. August 1956)

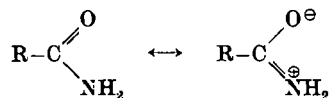
N-Monosubstituierte Säureamide, wie sie in der Peptidbindung vorliegen, vermögen in *cis-trans*-isomeren Plankonfigurationen aufzutreten. Die homologe Reihe der aliphatischen Lactame (III, $n = 15$ bis 19) bietet die Möglichkeit des vergleichenden Studiums von *cis*- und *trans*-Amiden im Lösungszustand.

Das Absinken der Molpolarisation der Lactame III, $n = 5-9$ mit zunehmender Konzentration zeigt die nur mit der *cis*-Amidgruppe vereinbare Assoziation zum cyclischen Dimeren an. Die mit der Konzentration ansteigende Molpolarisation von III, $n = 10-19$ weist auf eine Kettenassoziation unter Momentvergrößerung, wie sie der *trans*-Amidgruppe eigen ist. Bis zum 8-gliedrigen Lactamring findet sich die *cis*-Konfiguration erzwungen, während vom 10-gliedrigen an aufwärts die an sich bevorzugte *trans*-Form spannungsfrei möglich wird; III, $n = 9$ nimmt eine Übergangstellung ein. Die Dipolmomente der monomeren *cis*- und *trans*-Amide sind nahezu gleich; für die Bevorzugung der *trans*-Konfiguration muß somit ein Orthoeffekt verantwortlich sein.

Die Assoziationskonstanten der *cis*-Lactame und die elektrischen Momente der cyclischen Dimeren wurden bestimmt.

A. Die Konfiguration der Peptidbindung

Die Carbonamid-Mesomerie gemäß



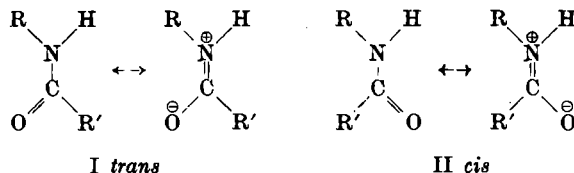
verleiht der CN-Bindung partiellen Doppelbindungscharakter. Daraus folgt, daß die Carbonamidgruppe eine Plankonfiguration anstrebt, was auch durch Röntgenstrukturanalyse kristallisierter Säureamide²⁾ gesichert ist.

Die *N*-monosubstituierte Säureamidgruppe ist das bedeutsame Strukturelement der Proteine. *N*-Monosubstituierte Carbonamide sind in zwei Plan-

¹⁾ Mittlere Ringe V; IV. Mittel.: R. Huisgen, W. Rapp, I. Ugi, H. Walz u. I. Glogger, Liebigs Ann. Chem. **586**, 52 [1954].

²⁾ R. B. Corey, J. Amer. chem. Soc. **60**, 1598 [1938]; F. Senti u. D. Harker, ebenda **62**, 2008 [1940].

konfigurationen denkbar, die man als *cis*- und *trans*-Form in Bezug auf die Stellung der Reste R und R' zur drehungseingeschränkten Bindung definiert. Die gegenseitige Umwandlung der Plankonfigurationen muß mit dem Aufwand der Amid-Mesomerie erkaufte werden; zwischen I und II liegt somit eine Energieschwelle von 16–18 kcal.



Die Röntgenbeugungsdaten der Acyl-aminosäuren und Dipeptide³⁾ sowie die Absorption von polarisiertem Infrarot⁴⁾ lassen keinen Zweifel an der Bevorzugung der *trans*-Konfiguration I im kristallisierten Zustand. Wesentlich magerer sind die experimentellen Belege für die Konfiguration *N*-monosubstituierter Amide im Lösungszustand. Die gemessenen Dipolmomente wurden mehrfach mit den für *cis*- und *trans*-Form aus Bindungsmomenten vorberechneten Werten verglichen^{5–7)}; dem Rückschluß auf die *trans*-Konfiguration wird allerdings S. 2623 die Grundlage entzogen. Als Argument bleibt lediglich das Ansteigen des elektrischen Moments einiger monosubstituierter Amide im organischen Solvens mit zunehmender Konzentration, was auf Kettenassoziation der *trans*-Form schließen läßt^{5, 6)}.

Die oben erwähnten Resultate der Strukturanalyse des krist. Acetyl-glycins und des Glycyl-glycins wurden für Polypeptide und Proteine verallgemeinert⁸⁾. Das Postulat der konstanten *trans*-Konfiguration der Peptidbindung gehörte in der Folge zu den Grundlagen der fruchtbaren Ideen L. Paulings zum räumlichen Bau der Proteine⁹⁾. Auch in diesem Zusammenhang beansprucht der noch ausstehende, systematische Vergleich *cis*- und *trans*-konfigurierter Amide vergrößertes Interesse.

In der homologen Reihe der aliphatischen Lactame III fanden wir Modelle, die sich für eine physikalische und chemische Kennzeichnung der *cis*- und *trans*-Amide geeignet erwiesen. Baut man das drehungseingeschränkte System der Amidgruppe in einen gewöhnlichen, etwa 6-gliedrigen Ring ein, dann liegt in diesem Lactam zwangsläufig ein *cis*-Amid vor (III, n = 6). Erst in wesent-

³⁾ Glycyl-glycin: E. W. Hughes u. W. J. Moore, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2618 [1949]; Acetyl-glycin: G. B. Carpenter u. J. Donohue, ebenda **72**, 2315 [1950].

⁴⁾ S. Mizushima, T. Shimanouchi, M. Tsuboi, K. Kuratani, T. Sugita, N. Mataga u. R. Souda, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1863 [1953].

⁵⁾ S. Mizushima, T. Simanouti, S. Nagakura, K. Kuratani, M. Tsuboi, H. Baba u. O. Fujioka, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3490 [1950].

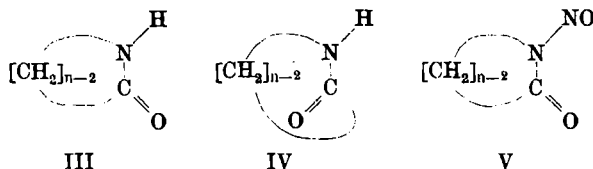
⁶⁾ J. E. Worsham u. M. E. Hobbs, J. Amer. chem. Soc. **76**, 206 [1954].

⁷⁾ A. Kotera, S. Shibita u. K. Sone, J. Amer. chem. Soc. **77**, 6183 [1955].

⁸⁾ R. B. Corey u. J. Donohue, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2899 [1950].

⁹⁾ L. Pauling, R. B. Corey u. H. R. Branson, Proc. nat. Acad. Sci. USA **37**, 205, 235 [1951]; Diskussion der *cis*-Amid-Konfigurationen: L. Pauling u. R. B. Corey, ebenda **38**, 86 [1952].

lich größeren Lactam-Ringen wird die Überbrückung der *trans*-Positionen des Amidsystems durch die Polymethylen-Kette gemäß IV spannungsmäßig gleich sein. Wenn die *trans*-Konfiguration der Amide wirklich auch im Lösungszustand die bevorzugte ist, dann sollte man innerhalb der homologen



Lactamreihe mit steigender Ringgröße eine Schwelle passieren, bei der die vorher erzwungene *cis*-Form in die begünstigte *trans*-Konfiguration „umklappt“. Tatsächlich gestattete uns das aus den elektrischen Momenten erschlossene Assoziationsverhalten die Ermittlung der kritischen Ringgröße des Konfigurationswechsels. Über die Dipolmomente hinaus werden in einer späteren Arbeit zahlreiche physikalische Eigenschaften *cis*- und *trans*-konfigurierter Amide an Hand der Lactamreihe beschrieben.

Des skizzierten Einbaues in einen Ring variabler Spannweite bediente sich unser Arbeitskreis schon früher zum Nachweis der Vorzugskonfiguration eines drehungeingeschränkten Systems. In der homologen Reihe der Nitroslactame (V) ergaben die physikalischen Eigenschaften, vor allem die Kinetik der thermischen Isomerisierung zu cyclischen Diazoestern, daß sich zwischen dem 9- und 10-gliedrigen Ring der Übergang der erzwungenen *cis*- in die wesentlich energieärmere *trans*-Konfiguration vollzieht¹⁰⁾. Die Ermittlung der analogen Schwelle in der Reihe der Lactone ist in Arbeit; auch hier findet sich im Gebiet der gewöhnlichen Ringe die energiereiche *cis*-Estergruppe fixiert.

B. Orientierungspolarisation und Assoziation der Lactame in Benzol

Die Dielektrizitätskonstanten (hinfort DK) benzolischer Lösungen der Lactame mit 5- bis 19-gliedrigem Ring wurden für verschiedene Konzentrationen gemessen; in einigen Fällen erlaubte die Löslichkeit DK-Messungen bis zu einem Molenbruch des Lactams von 0.03. In Abbild. 1 finden sich die DK-Werte gegen den Molenbruch des gelösten Stoffs für Lactame verschiedener Ringgröße aufgetragen (die Zahlen geben die Ringgröße *n* der Lactame wieder). Vom gemeinsamen Ursprung bei unendlicher Verdünnung ausstrahlend, erscheinen die DK-Kurven der Lactame mit 5–9 Gliedern gegen die Abszisse konkav, die der 10- und 16-gliedrigen Ringe dagegen konvex durchgebogen. Schon in dem besonders sorgfältig vermessenen Konzentrationsbereich bis zum Molenbruch 0.0025 treten die auffallenden Abweichungen von der Linearität, wenn natürlich auch schwächer, auf. Alle untersuchten Lactame der Ringgröße 10–19 zeigen dabei das charakteristische „Durchhängen“ der DK-Kurven gegen die Molenbruch-Koordinate.

¹⁰⁾ R. Huisgen u. J. Reinertshofer, Z. Naturforsch. **6b**, 395 [1951]; Liebigs Ann. Chem. **575**, 197 [1952].

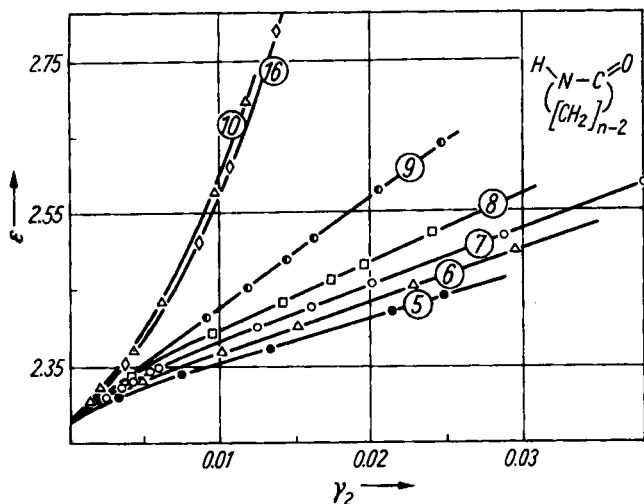


Abbildung 1. Dielektrizitätskonstante ϵ benzolischer Lösungen der aliphatischen Lactame bei 25°, gegen den Molenbruch γ_2 aufgetragen. Die Zahl im Kreis entspricht jeweils der Ringgröße n

Noch deutlicher zeigt sich die unterschiedliche Konzentrationsabhängigkeit, wenn man $(\Delta\epsilon/\gamma_2)$ oder, wie in Abbild. 2 vollzogen, die Molpolarisation des gelösten Stoffes (P_2) gegen dessen Molenbruch γ_2 aufträgt. Von nahe beieinander liegenden Werten bei unendlicher Verdünnung ausgehend, sinkt die Molpolarisation der Lactame mit 5- bis 9-gliedrigen Ringen bei steigender Konzentration zunächst steil ab, um bald in ein relativ konstantes Niveau ein-

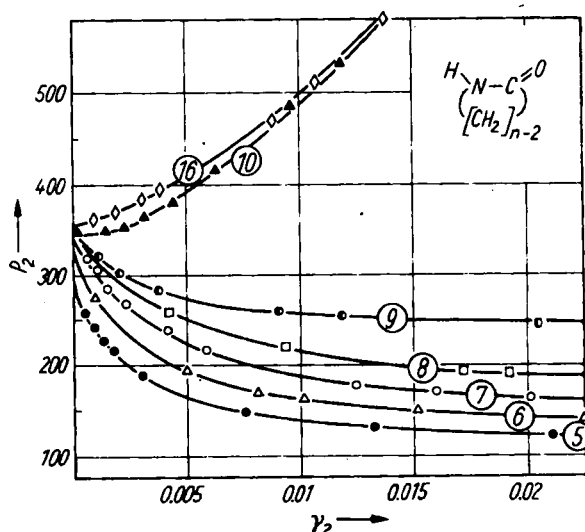
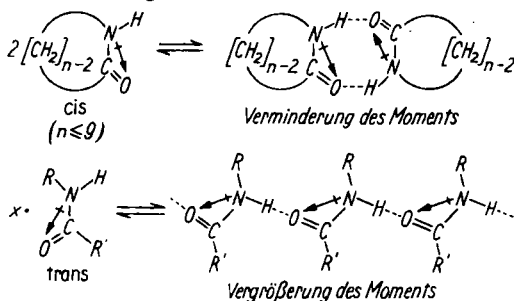


Abbildung 2. Molpolarisation P_2 der Lactame in benzolischer Lösung bei 25°. Abszisse: Molenbruch γ_2 des Lactams

zumünden. Die Molpolarisation der höheren Lactame zeigt von Anfang an steigende Tendenz, und das noch in einem Konzentrationsbereich, in welchem die Molpolarisation der niederen Lactame schon weitgehend „zur Ruhe gekommen“ ist.

Die Interpretation ist recht eindeutig und macht unterschiedliche Assoziationsformen für die in Abbild. 2 wiedergegebenen Phänomene verantwortlich. Nur die *cis*-konfigurierten Amide vermögen gleich den Carbonsäuren cyclische dimere Brückenassoziate unter Verminderung des elektrischen Moments zu bilden (Abbild. 3). Die höheren Lactame mit *trans*-Amidgruppe sind dagegen nur zu einer Kettenassoziation befähigt, wobei allerdings viele Moleküle des monomeren Amids in das Wasserstoffbrücken-Aggregat eintreten können (Abbild. 3). Im cyclischen dimeren *cis*-Amid kompensieren sich die elektrischen Momente weitgehend, wie aus Abbild. 3 zu entnehmen¹¹⁾. Im Kettenassoziat des *trans*-Amids sind die Momente dagegen in erster Näherung parallel gerichtet. Das Auftreten induzierter Momente unter dem Einfluß der räumlich benachbarten Dipole hat hier eine Momentvergrößerung im Zuge der Assoziation zur Folge.



Abbild. 3. Assoziation der *cis*- und *trans*-Säureamide

Da der zwitterionischen Grenzformel des Amids bessere Donator- und Acceptor-Eigenschaften für die Bildung von Wasserstoffbrücken zukommen, darf man vielleicht auch mit einer Erhöhung der Beteiligung der polaren Grenzformel am mesonieren Grundzustand rechnen, sobald das monomere Amid in ein Brückenassoziat eintritt. Der Amidmolekel kommt somit innerhalb des Wasserstoffbrückenverbandes ein größeres elektrisches Moment zu als im monomeren Zustand. Damit ist chemisch interpretiert, wie das im π -Bindungssystem „induzierte Moment“ zustande kommt.

Ein Blick auf Abbild. 2 lehrt nun, daß die Lactame mit 5- bis 9-gliedrigem Ring, deren Molpolarisation mit steigender Konzentration, also zunehmender Assoziation sinkt, die *cis*-Amidgruppe enthalten müssen. Den Lactamen vom 10-gliedrigen Ring an aufwärts weist dagegen das stetige Ansteigen der Molpolarisation das *trans*-konfigurierte Amidsystem zu. Die doppelte Wasserstoffbrücke bindet zwei Amidmolekeln im cyclischen *cis*-Dimeren fester als die einfache Brücke in der *trans*-Kette. Die Assoziation der *cis*-Amide kommt daher schon bei niedrigerer Konzentration zum Zug. Die Molpolarisationskurven der Lactame mit 10 und 16 Gliedern – die dazwischen liegenden Glie-

¹¹⁾ Der Übersichtlichkeit wegen wurde in Abbild. 3 nur der Momentvektor gekennzeichnet, der auf die Beteiligung der zwitterionischen Grenzformel zurückgeht.

der erlauben wegen geringerer Löslichkeit die Messung nur bei kleinem Molenbruch — zeigen, daß noch bei $\gamma_2 = 0.015$ die *trans*-Assoziation voll im Gange ist, während die Dimerisation von III, $n = 5-9$ bei dieser molaren Konzentration schon weit fortgeschritten ist.

Der Rückschluß von der Konzentrationsabhängigkeit der DK bzw. der Molpolarisation auf Ausmaß und Art der Assoziation ist durchaus nicht neu. Am Stickstoff unsubstituierten Säureamiden stehen prinzipiell die beiden, oben skizzierten Assoziationsmöglichkeiten offen. Daß die Bildung des cyclischen Dimeren bevorzugt ist, darauf weisen die fallenden $(\Delta\epsilon/\gamma_2)$ mit steigendem γ_2 solcher Amide in Benzol nach M. E. Hobbs und W. W. Bates¹²⁾ hin. Dagegen wurde das mit γ_2 steigende dielektrische Inkrement $(\Delta\epsilon/\gamma_2)$ bei *N*-Methyl-acetamid⁵⁾ und *N*-Alkyl-benzamiden⁶⁾ mit Kettenassoziation unter Parallelrichtung der Einzelmomente gedeutet. E. Fischer¹³⁾ schloß aus den mit γ_2 abfallenden $\Delta\epsilon$ -Werten benzolischer Lösungen des 2-Oxazolidons und Pyrrolidons auf cyclisches Dimerisat; im Fehlen einer Konzentrationsabhängigkeit des $\Delta\epsilon$ beim *N*-Methylpyrrolidon liegt eine zusätzliche Bestätigung.

C. Assoziationskonstanten der *cis*-Lactame und Dipolmomente der dimeren Brückenassoziate

Die Daten der Abbild. 2 ermöglichen quantitative Aussagen über die Assoziation der Lactame mit *cis*-konfigurierter Amidgruppe. Zunächst wurden die P_2 -Werte bei unendlicher Verdünnung, also die Molpolarisation P_M der monomeren Lactame, ermittelt. Auf der Grundlage der jeweils mit 7–10 Meßpunkten belegten DK-Kurve vom Molenbruch Null bis 0.0025 bedienten wir uns des Näherungsverfahrens von G. Hedestrand¹⁴⁾; da auch in diesem Konzentrationsbereich die DK nicht streng linear verläuft, wurde jeweils die Steigung der bei der Null-Konzentration angelegten Tangente gemessen.

So wie H. A. Pohl, M. E. Hobbs und P. M. Gross¹⁵⁾ die Dipolmomente und Dissoziationskonstanten der dimeren Carbonsäuren in inerten Solvenzien ermittelten, so erwies sich auch in der Amidreihe die leicht abzuleitende Beziehung geeignet:

$$K_\gamma = \frac{(P_M - P_2) (P_M - \frac{1}{2} P_D)}{2 \gamma_2 (P_2 - \frac{1}{2} P_D)^2}$$

Dabei bedeuten K_γ die Assoziationskonstante, P_M und P_D die Molpolarisationen des Monomeren und des cyclischen Dimeren sowie P_2 die beim Molenbruch γ_2 gemessene Durchschnitts-Molpolarisation des teils monomer, teils assoziiert vorliegenden Amids. P_2 nähert sich mit zunehmender Konzentration dem Grenzwert $\frac{1}{2} P_D$. Einsetzen von zwei experimentellen Werten für P_2 (und γ_2) führt zu zwei Gleichungen, die nach den beiden Unbekannten P_D und K_γ gelöst werden können. Die in Tafel 1 wiedergegebenen Mittelwerte von K_γ und P_D sind mit einem max. Fehler von $\pm 30\%$ behaftet. Die Assoziationskonstanten und die Freien Energien der Bildung des cyclischen Brückenaddukts sind somit bei den *cis*-Amiden etwas geringer als bei den Carbonsäuren¹⁶⁾.

¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. 74, 746 [1952].

¹³⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 4525; 1953, 2836; 1955, 1382.

¹⁴⁾ Z. physik. Chem., Abt. B 2, 428 [1929].

¹⁵⁾ J. chem. Physics 9, 408 [1941]; s. a. J. W. Smith, Electric Dipole Moments, Butterworths Scientific Publications, London 1955, S. 306.

¹⁶⁾ Die aus den Gleichgewichtskonstanten ermittelten Freien Energien liegen dort bei 4.3 bis 6.0 kcal. Vergl. G. Allen u. E. F. Caldin, Quart. Rev. (chem Soc., London) 7, 255 [1953].

Tafel 1. Assoziationskonstanten der *cis*-Lactame in Benzol bei 25° und Dipolmomente der cyclischen Dimeren

Ringgröße n	P_M	K_γ	$\Delta F(\text{kcal})$	P_D	μ_{dimer} (in D)
5	271	285	3.36	145	2.2
6	332	315	3.42	170	2.4
7	337	280	3.35	200	2.6
8	338	112	2.80	200	2.5
9	341	(217)	(3.20)	(420)	(4.0)

Das Phänomen der Amid-Assoziation in Benzol ist hinlänglich auch aus kryoskopischen¹⁷⁾ und ebullioskopischen¹⁸⁾ Messungen bekannt, ohne daß diese Daten allerdings zuverlässige Werte der Assoziationskonstanten geliefert hätten. Wir haben das scheinbare Molekulargewicht des Caprolactams in Benzol in Abhängigkeit von der Konzentration kryoskopisch vermessen und daraus $K_\gamma = 360$ als Mittelwert erhalten. Größenordnungsmäßig ist die Übereinstimmung mit dem Wert aus der Molpolarisation somit vorhanden; die Streuung der kryoskopisch ermittelten Werte ist allerdings noch stärker.

Erstaunlich hoch sind die Dipolmomente der cyclischen dimeren *cis*-Amide. Die Abbild. 3 läßt bei ebener Lagerung des 8-gliedrigen Brückenringes mit einem elektrischen Symmetriezentrum ein Nullmoment voraussehen. Der ebene Bau dieses Ringes ist aber, vor allem im Lösungszustand, ein unbewiesenes Postulat. Neben Abweichungen vom symmetrischen Bau wird man vielleicht eine kleine Konzentration am offenkettigen *cis*-Dimeren für das gefundene Dipolmoment verantwortlich machen dürfen. Das gleiche Phänomen einer unvollständigen Moment-Kompensation wurde auch bei den Carbonsäure-Dimeren beobachtet, wo sich Momente von 0.8–1.6 D ergaben¹⁹⁾.

Kurzer Erörterung bedarf die Amidkonfiguration im 9-gliedrigen Lactam, dem Cyclooctanon-isoxim (Capryl-lactam). Das Molekülmodell aus Stuart-Briegleb-Kalotten läßt bei dieser Ringgröße erstmalig die *trans*-Konfiguration spannungsmäßig möglich erscheinen. Das Infrarotspektrum des kristallisierten Lactams deutet auch auf die ausschließliche *trans*-Form im Gitter^{20, 21)}. Offensichtlich führt aber die kombinierte Pitzer- und Baeyer-Spannung bei diesem Lactam zu einer Nivellierung der Energieniveaus von *cis*- und *trans*-Konfiguration. Auch wenn im Gleichgewicht von *cis*- und *trans*-Amid das erstere ein wenig benachteiligt sein sollte, wird die Bildung des cyclischen

¹⁷⁾ K. v. Auwers et al., Z. physik. Chem. **12**, 689 [1893]; **15**, 33 [1894]; **23**, 449 [1897]; **30**, 529 [1899]; W. D. Kumler, J. Amer. chem. Soc. **57**, 600 [1935]; G. I. Jenkins u. T. W. J. Taylor, J. chem. Soc. [London] **1937**, 495; H. O. Chaplin u. L. Hunter, ebenda **1937**, 1114.

¹⁸⁾ A. N. Meldrum u. W. E. S. Turner, J. chem. Soc. [London] **93**, 876 [1908]; **97**, 1605 [1910].

¹⁹⁾ K. L. Wolff, Physik. Z. **31**, 227 [1930]; G. Briegleb, Z. physik. Chem., Abt. B **10**, 205 [1930]; I. E. Coop, N. R. Davidson u. L. E. Sutton, J. chem. Physics **6**, 905 [1938]; H. A. Pohl, M. E. Hobbs u. P. M. Gross¹⁵⁾; A. A. Maryott, M. E. Hobbs und P. M. Gross, J. chem. Physics **9**, 415 [1941].

²⁰⁾ U. Schiedt, Angew. Chem. **66**, 609 [1954].

²¹⁾ R. Huisgen, H. Brade, H. Walz u. I. Glogger, unveröffentlicht.

Brückenassoziate die Bilanz etwas zu Gunsten der *cis*-Konfiguration beeinflussen. Die Form der Molpolarisationskurve des 9-gliedrigen Lactams (Abbild. 2) entspricht der der *cis*-Amide; der wesentlich höhere P_2 -Wert bei hoher Konzentration würde in bescheidenen Gleichgewichtskonzentrationen des monomeren und assoziierten *trans*-Amids eine ungezwungene Erklärung finden.

D. Die Dipolmomente der monomeren Lactame

Schon eingangs wurden die Versuche mehrerer Autoren erwähnt, die Dipolmomente *N*-monosubstituierter Säureamide für die Konfigurationsbestimmung der Amidgruppe heranzuziehen. Beim Zusammensetzen der Dipolmomente aus Standard-Bindungsmomenten der Literatur ergaben sich für die *cis*-Form jeweils erheblich kleinere Werte als für die *trans*-Konfiguration²²⁾. Die experimentellen Dipolmomente übertrafen in ihrer Größe meist noch die für die *trans*-Form vorberechneten. Da die Vektoraddition die Amid-Mesomerie nicht berücksichtigte, wurde aus dem Mehrbetrag die prozentuale Beteiligung der zwitterionischen Grenzformel am Grundzustand erschlossen²³⁾. Die erheblichen Divergenzen in den Resultaten gehen zweifellos zum Teil auf die Freiheiten zurück, die die Lit. in der Wahl der Bindungsmomente bietet. U. E. erreicht allerdings das Zusammensetzspiel aus Bindungsmomenten an stark von der Mesomerie geprägten Molekeln wie den Carbonamiden eine prinzipielle Grenze.

Tafel 2. Dipolmomente der monomeren Lactame in Benzol bei 25°

Ringgröße n	Konfiguration der Amidgruppe	P_M	μ_{monomer} (in D)	Dipolmoment des Cyclanons gleicher Ring- größe ²⁴⁾
5	<i>cis</i>	271	3.55	2.86
6	<i>cis</i>	332	3.83	3.08
7	<i>cis</i>	337	3.88	3.04
8	<i>cis</i>	338	3.86	2.93
9	<i>cis + trans</i>	341	3.85	2.82
10	<i>trans</i>	343	3.79	2.72
11	<i>trans</i>	345	3.78	—
13	<i>trans</i>	333	3.64	2.73
14	<i>trans</i>	340	3.68	2.74
16	<i>trans</i>	353	3.69	2.74
17	<i>trans</i>	358	3.67	—
19	<i>trans</i>	365	3.67	2.70

²²⁾ S. Mizushima et al.⁵⁾ berechneten für die *cis*-Form des *N*-Methyl-acetamids 2.43 D, für die *trans*-Form 3.47 D; 1.8 und 3.6 D sind nach J. E. Worsham und M. E. Hobbs⁶⁾ die für *cis*- und *trans*-*N*-Äthyl-benzamid vorberechneten Werte. A. Kotera et al.⁷⁾ erhielten 2.6 und 3.3 D bei der Vektoraddition für *cis*- und *trans*-Form des Benz-anilids.

²³⁾ W. D. Kumler u. C. W. Porter, J. Amer. chem. Soc. **56**, 2549 [1934], errechneten 10% polare Grenzformel. W. W. Bates u. M. E. Hobbs, ebenda **73**, 2151 [1951], sowie J. E. Worsham u. M. E. Hobbs⁶⁾ fanden das Dipolmoment der Säureamide in der CO-Bindungsrichtung und lehnten die Beteiligung der zwitterionischen Resonanzformel ab. A. Kotera et al.⁷⁾ fanden 14%, E. Fischer¹³⁾ 16 und 21% Beteiligung der Betainformel.

²⁴⁾ H. H. Günthard u. T. Gäumann, Helv. chim. Acta **34**, 39 [1951].

Die konstitutionelle Übereinstimmung macht die Lactamreihe für den Vergleich von *cis*- und *trans*-Amiden besonders geeignet. Die in Tafel 2 wiedergegebenen Dipolmomente der homologen Lactame lassen überraschenderweise einen wesentlichen Unterschied zwischen den *cis*- und *trans*-konfigurierten Amiden überhaupt vermissen. Nicht einmal das successive Absinken der Dipolmomente um 0.2 D beim Übergang vom 9- zum 13-gliedrigen Ring wagen wir mit dem Konfigurationswechsel des Amidsystems in Zusammenhang zu bringen. Möglicherweise ist ein überlagerter, geringer „Mittlerer Ring“-Effekt für dieses Phänomen verantwortlich. Die in Tafel 2 zum Vergleich aufgenommenen Momente der einfachen aliphatischen Ringketone lassen nämlich einen ähnlichen Gang in Abhängigkeit von der Ringgröße erkennen²⁴⁾.

Wegen des Fehlens eines Polaritätsunterschiedes zwischen *cis*- und *trans*-Amiden vermag die Größe des elektrischen Moments somit zur Konfigurationsbestimmung keinen Beitrag zu liefern. Von den Dipolmomenten der Tafel 2 wurde das des Pyrrolidons bereits von E. Fischer²⁵⁾ gemessen.

In der homologen Reihe der Lactame wird das *trans*-Amidsystem realisiert, sobald die Baeyer-Spannung dies erlaubt. Was ist die Ursache des Vorzugs, den die *trans*-Konfiguration des monosubstituierten Säureamids genießt? Wir sehen lediglich die Möglichkeit eines Orthoeffekts, einer Überlappung der Wirkungsradien der Reste R und R' (Formeln I und II), als eines die *cis*-Konfiguration destabilisierenden Faktors. Allerdings läßt ein solcher Orthoeffekt kaum Energieunterschiede größer als 1.5–2.5 kcal voraussehen, wenn R und R' nicht sehr sperrig sind. Die in der Lösung zu erwartende Gleichgewichtskonzentration der *cis*-Form konnte bislang noch nicht experimentell nachgewiesen werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie schulden wir für die Unterstützung der Arbeit Dank. Bei den Messungen erfreuten wir uns der geschickten Mitarbeit von Fr. Waltraut Riebl.

Beschreibung der Versuche

Reinigung des Benzols: Thiophenfreies Benzol wurde mehrfach kristallisiert und feinfractioniert. Die Dichte entsprach mit 0.87360 bei 25° dem Lit.-Wert. Benzol wurde als Eichsubstanz für das DK-Gerät verwendet, wobei der Wert $\epsilon = 2.2726$ bei 25°²⁶⁾ zugrunde gelegt wurde.

Darstellung und Reinigung der Lactame²¹⁾.

Apparatur

Nach dem Prinzip der Doppelspannungsteilerschaltung arbeitende Meßbrücke²⁷⁾ mit Oscillatorfrequenz von 1 MHz. Als Substitutions-Kondensator im Meßzweig diente ein

²⁵⁾ E. Fischer¹³⁾ fand 3.7 D für die benzolische Lösung des Pyrrolidons, 4.09 D für *N*-Methyl-pyrrolidon. G. Devoto, Gazz. chim. ital. **63**, 495 [1933], gab 2.3 D für Pyrrolidon in Benzol an; offensichtlich wurde nicht bei genügend kleinem γ_2 gemessen. Das gleiche gilt von 2.62 D für 5-Methyl-pyrrolidon nach J. Wyman und T. L. McMeekin, J. Amer. chem. Soc. **55**, 915 [1935]. Das Moment des *N*-Methyl-piperidons gaben zu 4.01 D an: J. Syrkin u. E. A. Shott-Lvowa, Acta physicochim. URSS **20**, 397 [1945].

²⁶⁾ L. Hartshorn u. D. A. Oliver, Proc. Roy. Soc. [London], Ser. A **123**, 664 [1929]; R. Mecke u. K. Rosswog, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **60**, 47 [1956].

²⁷⁾ R. Schupp u. R. Mecke, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **51**, 40 [1948]; G. Kortüm u. H. Walz, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **57**, 73 [1953].

Präzisionsinstrument (Fa. Polland, Mönkeberg) von 40 pF, mit einer Genauigkeit von $5 \cdot 10^{-4}$ pF ablesbar. Als Nullinstrument wurde ein Siemens-Lichtmarken-Galvanometer mit einer Stromempfindlichkeit von 10^{-8} A verwendet. Bei der Meßzelle handelte es sich um einen doppelwandigen, zur Thermostatisierung vorgesehenen Kondensator mit 40 pF Luftkapazität (Fa. WTW, Weilheim, Obb.); der Innenraum war vergoldet und hochpoliert. Die Spannungszuführung erfolgte über ein am Gerät eingebautes Gegenstück, welches den Anschluß auf besser als $\pm 1 \cdot 10^{-4}$ pF reproduzierbar machte. Bei einer Raumtemp. von $24 \pm 1^\circ$ leistete der Ultrathermostat in der Meßzelle 25° mit $\pm 0.005^\circ$ Konstanz. Der relative Fehler der DK-Einzelmessung betrug $\pm 0.01\%$.

DK-Messung

Reinbenzol wurde 3–4 Stdn. über Natrium im Umlauf²⁸⁾ getrocknet und über ein Schliffverbindungsstück in die Meßzelle bis zur Eichmarke eingefüllt. Die Ablesung des Anfangswertes für das reine Lösungsmittel erfolgte nach Erreichen der Temperaturkonstanz und wurde mit einer zweiten Beschickung der Meßzelle kontrolliert. Alsdann brachten wir die in einer Wägepipette bereitete Lösung des reinen, trockenen Lactams in wie oben gereinigtem Benzol in definierten Anteilen in die Meßzelle ein. Nach jedem Zusatz wurde durchgemischt und 15 Min. temperiert, bevor der Kondensatorabgleich durchgeführt wurde. Eine lineare Eichskala gestattete die Ermittlung der DK unmittelbar aus den Skalenteilen des Substitutions-Kondensators.

Eine Kontrolle der Konzentrationsabhängigkeit der DK erfolgte meist mit einer zweiten Meßserie. Zur Messung der höheren Konzentrationen der schwerer löslichen Lactame wurden die Lösungen unmittelbar in der Meßzelle bereit; die Löslichkeitsdaten lagen bereits vor²¹⁾. Die hygroscopischen Lactame III, $n = 5, 6, 8$ wurden nach der Hochvakuumdestillation in vorgewogenen Meßkolben oder Wägepipetten 2 Tage im Exsiccator über P_2O_5 getrocknet. Nach Einlassen trockener Luft wurde rasch verschlossen und nach Temperatur- und Feuchtigkeitsausgleich gewogen. Beim Lösen in Benzol wurde Zutritt von Luftfeuchtigkeit vermieden.

Dichte-Bestimmung

Neben der Dichte des reinen Lösungsmittels bei 25.0° wurde die von jeweils 4 benzolischen Lösungen mit 0.05–1.2 Mol% des Lactams pyknometrisch ermittelt. Die Dichte-Konzentrations-Kurven erwiesen sich in diesem Bereich als linear, wobei die Streuungen der Einzelwerte für III, $n = 7, 9$ –19 kleiner als 1% war. Die hygroscopischen Vertreter der Reihe (III, $n = 5, 6, 8$) wurden wie oben behandelt; zur Kontrolle wurden hier auch Verdünnungen einer Stammlösung in der Dichte gemessen. Dennoch traten im $\Delta d/\gamma_2$ Abweichungen bis zu 2% auf. Die Mittelwerte der genannten Größe, dem Quotienten aus Dichtezuwachs und Molbruch, finden sich unten bei den Meßergebnissen.

Auswertung der DK-Messungen

Die Molpolarisation der Lactame bei unendlicher Verdünnung ($P_2 = P_M$) wurde aus der DK-Konzentrationskurve nach dem Näherungsverfahren von G. Hedestrand^{14,29)} ermittelt:

$$P_{2\infty} = \frac{3 M_1}{d_1(\epsilon_1 + 2)^2} \left(\frac{\Delta \epsilon}{\gamma_2} \right)_\infty + \frac{(\epsilon_1 - 1)}{(\epsilon_1 + 2)} \left[\frac{M_2}{d_1} - \frac{M_1}{d_1^2} \left(\frac{\Delta d}{\gamma_2} \right) \right] \\ = 14.693 \left(\frac{\Delta \epsilon}{\gamma_2} \right)_\infty + 0.3409 \cdot M_2 - 30.49 \left(\frac{\Delta d}{\gamma_2} \right)$$

Dabei bedeuten M_1 und M_2 die Molekulargewichte des Lösungsmittels und Lactams, ϵ_1 und d_1 die DK und Dichte des Lösungsmittels; $(\Delta \epsilon/\gamma_2)_\infty$ ist die Steigung der DK-Molbruch-Funktion. Wegen der Abweichungen von der Linearität wurde die Steigung der Tangente bei $\gamma_2 = 0$ graphisch ermittelt. Der relative Fehler wird auf 2% geschätzt.

²⁸⁾ R. Schupp u. R. Mecke, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. 52, 59 [1948]; R. Mecke u. K. Rosswog, Angew. Chem. 66, 75 [1954].

²⁹⁾ J. W. Smith, Electric Dipole Moments, Butterworths Scientific Publications, London 1955; R. J. W. LeFèvre, Dipole Moments, Methuen & Co., 3. Aufl., London 1953.

Der Errechnung der Dipolmomente der monomeren Lactame wurde die Debyesche Gleichung in der vereinfachten Form zugrunde gelegt:

$$\mu = 0.01281 \sqrt{(P_{2\infty} - R_D)T}$$

Als Summe von Atom- und Elektronen-Polarisation wurde dabei die aus Inkrementen berechnete Molrefraktion bei der D-Linie benutzt²⁹⁾; die so erhaltenen elektrischen Momente werden häufig als μ_D -Werte definiert.

Die P_2 -Werte der Abbild. 2 wurden nach Clausius-Mosotti ermittelt aus:

$$P_2 = \frac{1}{\gamma_2} \left[\frac{(\epsilon_{12} - 1)}{(\epsilon_{12} + 2)} \frac{(M_1\gamma_1 + M_2\gamma_2)}{d_{12}} - P_1\gamma_1 \right]$$

Dabei beziehen sich die Indices 1, 2 und 12 auf Benzol, Lactam und Lösung.

Meßergebnisse

	$\gamma_2 \cdot 10^3$	ϵ_{12}	d_{12}	P_2
Pyrrolidon	0.19	2.2760	0.87364	
(III, n = 5)	0.29	2775	366	
$(\Delta d/\gamma_2) = 0.223$	0.33	2781	367	
$(\Delta \epsilon/\gamma_2)_\infty = 17.4$	0.53	2818	372	
$M_2 = 85.11$	0.73	2844	376	
$P_{2\infty} = 271$	0.83	2853	379	247
$R_D = 22.2$	1.18	2895	386	231
	1.55	2937	395	221
	1.76	2957	399	214
	3.17	3075	431	183
	7.44	3389	526	151
	13.25	3766	655	135
	21.22	4233	833	123
	24.64	4437	909	120
	28.56	4670	997	117
Piperidon	0.23	2.2775	0.87366	
(III, n = 6)	0.50	2830	372	
$(\Delta d/\gamma_2) = 0.246$	0.60	2833	375	288
$(\Delta \epsilon/\gamma_2)_\infty = 20.4$	1.26	2935	391	
$M_2 = 99.13$	1.65	2978	401	252
$P_{2\infty} = 332$	2.09	3028	411	
$R_D = 26.9$	2.15	3032	413	240
	2.48	3048	421	232
	3.52	3175	447	212
	4.76	3270	477	192
	10.08	3702	608	165
	15.16	4063	733	152
	22.67	4560	918	140
	29.55	5000	0.88087	134
Caprolactam	0.34	2.2798	0.87368	
(III, n = 7)	0.58	2850	375	
$(\Delta d/\gamma_2) = 0.250$	0.65	2854	376	320
$(\Delta \epsilon/\gamma_2)_\infty = 21.0$	1.02	2918	386	306
$M_2 = 113.16$	1.49	2985	397	286
$P_{2\infty} = 337$	2.25	3090	416	267
$R_D = 31.5$	4.16	3318	464	237
	5.83	3475	506	217
	12.42	4013	672	179
	15.89	4293	761	170
	20.07	4606	864	163
	28.64	5238	0.88079	153

Meßergebnisse

	$\gamma_2 \cdot 10^3$	ϵ_{12}	d_{12}	P_2
Suberon-isoxim	0.18	2.2764	0.87365	
(III, n = 8)	0.31	2791	369	
$(\Delta d/\gamma_2) = 0.287$	0.47	2821	373	
$(\Delta \epsilon/\gamma_2)_\infty = 20.7$	0.61	2851	377	334
$M_2 = 127.18$	0.82	2891	384	330
$P_{2\infty} = 338$	1.03	2943	390	
$R_D = 36.2$	1.81	3064	412	307
	2.71	3196	438	287
	4.06	3363	477	262
	9.37	3927	629	218
	14.17	4377	767	185
	17.23	4651	854	193
	19.42	4864	917	188
	23.90	5250	0.88046	182
Cyclooctanon-isoxim	0.21	2.2769	0.87366	
(III, n = 9)	0.41	2816	372	
$(\Delta d/\gamma_2) = 0.289$	0.70	2869	380	340
$(\Delta \epsilon/\gamma_2)_\infty = 20.7$	1.05	2931	390	326
$M_2 = 141.21$	1.11	2938	392	319
$P_{2\infty} = 341$	1.98	3083	417	303
$R_D = 40.8$	3.39	3298	458	284
	3.72	3350	467	283
	9.03	4140	621	263
	11.86	4525	703	254
	20.49	5821	952	248
	24.61	6437	0.88071	245
Cyclononanon-isoxim	0.25	2.2777	0.87368	
(III, n = 10)	0.37	2800	372	
$(\Delta d/\gamma_2) = 0.331$	0.52	2832	377	342
$(\Delta \epsilon/\gamma_2)_\infty = 20.2$	0.80	2889	386	341
$M_2 = 155.23$	1.11	2958	397	349
$P_{2\infty} = 343$	1.47	3034	409	348
$R_D = 45.5$	2.24	3200	434	351
	3.03	3395	460	363
	4.34	3696	504	365
	6.20	4344	565	414
	9.58	5798	677	485
	11.78	7011	750	532
Cyclodecanon-isoxim	0.22	2.2770	0.87367	
(III, n = 11)	0.48	2824	375	
$(\Delta d/\gamma_2) = 0.311$	0.52	2830	376	
$(\Delta \epsilon/\gamma_2)_\infty = 20.0$	0.70	2865	382	
$M_2 = 169.26$	0.95	2923	390	
$P_{2\infty} = 345$	1.22	2974	398	
$R_D = 50.1$	1.79	3105	416	
	2.39	3253	434	

Meßergebnisse

	$\gamma_2 \cdot 10^3$	ϵ_{12}	d_{12}	P_2
Cyclododecanon-isoxim	0.15	2.2754	0.87365	
(III, n = 13)	0.17	2757	365	
$(\Delta d/\gamma_2) = 0.303$	0.35	2789	371	
$(\Delta \epsilon/\gamma_2)_\infty = 18.5$	0.58	2835	378	
$M_2 = 197.31$	0.80	2875	384	
$P_{2\infty} = 333$	1.09	2935	393	
$R_D = 59.4$	1.35	2990	401	
	1.75	3082	413	
Cyclotridecanon-isoxim	0.12	2.2748	0.87363	
(III, n = 14)	0.25	2770	367	
$(\Delta d/\gamma_2) = 0.266$	0.45	2818	372	
$(\Delta \epsilon/\gamma_2)_\infty = 18.8$	0.64	2846	377	
$M_2 = 211.34$	0.82	2885	382	
$P_{2\infty} = 340$	1.11	2953	390	
$R_D = 64.1$	1.53	3043	401	
	1.88	3118	410	
Exalton-isoxim	0.36	2.2792	0.87369	
(III, n = 16)	0.44	2811	371	
$(\Delta d/\gamma_2) = 0.255$	0.73	2866	379	356
$(\Delta \epsilon/\gamma_2)_\infty = 18.9$	0.92	2905	383	360
$M_2 = 239.39$	0.94	2912	384	365
$P_{2\infty} = 353$	1.87	3102	408	368
$R_D = 73.4$	2.97	3360	436	385
	3.75	3550	456	394
	3.95	3607	461	397
	8.71	5166	582	469
	10.77	6136	635	513
	13.91	7955	715	578
Cyclohexadecanon-isoxim	0.29	2.2780	0.87367	
(III, n = 17)	0.58	2836	375	
$(\Delta d/\gamma_2) = 0.250$	0.84	2890	381	
$(\Delta \epsilon/\gamma_2)_\infty = 18.6$	1.10	2936	388	
$M_2 = 253.42$	1.27	2975	392	
$P_{2\infty} = 358$	2.10	3160	413	
$R_D = 78.0$	2.71	3297	428	
	3.66	3519	452	
Cyclooctadecanon-isoxim	0.26	2.2775	0.87366	
(III, n = 19)	0.47	2816	370	
$(\Delta d/\gamma_2) = 0.213$	0.57	2832	372	
$(\Delta \epsilon/\gamma_2)_\infty = 18.6$	0.75	2865	376	
$M_2 = 281.47$	1.13	2945	384	
$P_{2\infty} = 365$	1.97	3119	402	
$R_D = 87.3$	2.62	3267	416	
	3.14	3386	427	

Berechnung der Assoziationskonstanten

Die Konzentrationsabhängigkeit der Molpolarisation (Abbild. 2) wurde vereinfachend allein der Amid-Assoziation zugeschrieben, obwohl kleinere Abweichungen von der Konstanz auch auf die Polarisation des Lösungsmittels unter dem Einfluß der gelösten Substanz sowie auf andere Effekte zurückgehen können²⁹). M. E. Hobbs und W. W. Bates¹²) schlugen ein Verfahren zur Berechnung der Assoziationskonstante aus der $(\Delta\epsilon/\gamma_2)$ -Kurve vor. Geeigneter fanden wir die Ermittlung aus den P_2 - γ_2 -Kurven¹⁵). Basierend auf der Gleichung S. 2621, wurden zwei P_2 -Werte ausgewählt, einer jeweils aus dem steil abfallenden Teil der Kurve und einer aus dem fast waagerechten Abschnitt bei größerem γ_2 . Für die Molpolarisation des *cis*-Assoziats ergibt sich jetzt:

$$P_D = -\frac{a}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{a^2 - 4b};$$

$$a = 4 \frac{P_2 \gamma_2 (P_M - P'_2) \cdot P'_2 \gamma'_2 (P_M - P_2)}{\gamma'_2 (P_M - P_2) - \gamma_2 (P_M - P'_2)};$$

$$b = 4 \frac{P_2^2 \gamma'_2 (P_M - P_2) - P_2^2 \gamma_2 (P_M - P'_2)}{\gamma'_2 (P_M - P_2) - \gamma_2 (P_M - P'_2)}$$

Die Rechnung wurde für jedes *cis*-Lactam mit mehreren Wertepaaren von P_2 ausgeführt. Der sich ergebende Mittelwert von P_D lieferte beim Einsetzen in die Gleichung S. 2621 die Assoziationskonstante K_γ , deren Wert bei festem P_D eine Streuung von $\pm 10\%$ zeigt.

Zur Kontrolle der in Tafel 1 aufgenommenen Werte wurde aus P_M , P_D und K_γ der Verlauf der P_2 in Abhängigkeit von γ_2 zurückgerechnet. Die Übereinstimmung der experimentellen und der berechneten Werte ist nach Tafel 3 befriedigend.

Tafel 3. Gefundene und berechnete P_2 der *cis*-Lactame

$\gamma_2 =$		0.005	0.010	0.015	0.020	0.025
Pyrrolidon	exp.	165	137	130	125	117
	ber.	161	140	131	124	120
Piperidon	exp.	194	163	150	147	137
	ber.	190	165	153	145	138
ϵ -Caprolactam	exp.	220	185	171	162	155
	ber.	210	180	170	162	156
Suberon-isoxim	exp.	250	215	200	187	180
	ber.	243	214	199	188	183
Cyclooctanon-isoxim	exp.	275	256	252	248	245
	ber.	288	260	251	247	244

Kryoskopischer Nachweis der Lactam-Assoziation

In der üblichen Beckmann-Apparatur wurde in Benzol ($K_{\text{exp.}} = 5.07$) das scheinbare Molekulargewicht einiger Lactame bestimmt. Mit M als scheinbarem und M_D als Molekulargewicht des Dimeren gilt für die Assoziationskonstante:

$$K_\gamma = \frac{n_1 (2M - M_D)M}{2n_2 (M_D - M)^2}$$

Dabei sind n_1 und n_2 die Molzahlen des Lösungsmittels und des monomeren Lactams. Im folgenden einige Werte für Caprolactam, die in 25 cm Benzol bei 25° gemessen wurden:

mMol Lactam	T in °C	M	K
0.508	0.095	144	364
0.928	0.157	152	325
1.064	0.165	154	316
1.482	0.242	165	433

Die für III, $n = 9, 10, 16$ erhaltenen K -Werte streuten teilweise noch stärker als die obigen.