

Die Überführung von *XXVI* in *X* erfolgt durch Hydrierung bei Normaldruck, in Gegenwart von Palladiumschwarz. Sdp.₇₆₀ 155°; Ausb. 60 % d. Th.

1,3-Bis-acetamino-cyclobutan, aus *X* mittels Acetanhydrids erhalten. Schmp. 218° (aus Äthanol).

$C_8H_{14}O_2N_2$ (170.1) Ber. C 56.43 H 8.29 N 16.46 Gef. C 56.46 H 8.40 N 16.49

ROLF HUISGEN und HEINZ BRADE¹⁾

DIE BASIZITÄTSKONSTANTEN OFFENKETTIGER CARBONSÄURE-AMIDE

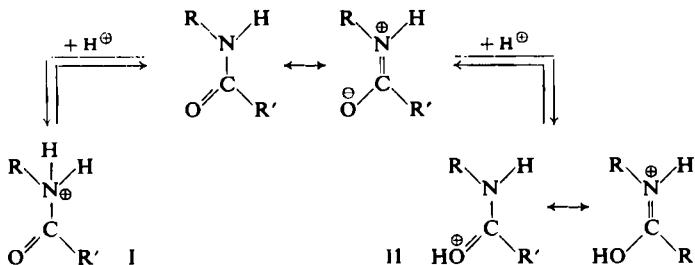
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 29. März 1957)

Diese und die folgende Arbeit seien Herrn Professor Dr. G. Wittig zum 60. Geburtstag am 16. 6. 1957 in Dankbarkeit und freundschaftlicher Verbundenheit gewidmet. R. Huisgen

Die p_{K_3} -Werte aliphatischer Carbonsäureamide werden durch potentiometrische Titration mit Perchlorsäure in Eisessig bestimmt. Die Daten sind mit einer Proton-Addition am Amid-Sauerstoff vereinbar. Die Abhängigkeit der Basizität vom *N*-Alkyl- und vom Acylrest wird aufgezeigt.

Da die Säureamidgruppe über zwei basische Zentren verfügt, kann man für die Proton-Addukte zwei konstitutionelle Möglichkeiten diskutieren:



Die Addition des Protons am Stickstoff (I) muß mit dem Verlust der Amid-Mesomerie erkauft werden, während die Anlagerung am Sauerstoff zum mesomeriefähigen System II führt. Das Kation II dürfte somit wesentlich *energieärmer* sein; man wird lediglich geneigt sein, die saure Amid-Hydrolyse über eine winzige Gleichgewichtskonzentration von I zu interpretieren. Auch die Bildung von Ammoniumchlorid und Kohlenoxyd aus Formamid und Chlorwasserstoff findet in I als Zwischenstufe eine befriedigende Deutung.

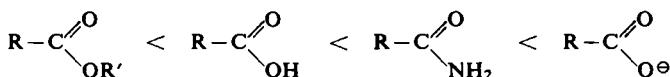
Trotz dieser eindeutigen energetischen Aspekte war die Salzbildung der Amide am Sauerstoff Gegenstand von Meinungsverschiedenheiten bis in die neueste Zeit. A.

¹⁾ Dissertation. H. BRADE, Universität München 1953.

HANTZSCH²⁾ bevorzugte II auf Grund der spektralen Übereinstimmung der Amid-sulfate mit den schwefelsauren Lösungen der Imino-äther. Allerdings ließ sich dieser Autor auch durch spektrale Analogien verleiten, die Säure-amide selbst als „Imino-hydride“ $R-C(=NR')-OH$ aufzufassen³⁾; erst jüngst wurden diese Spektralbefunde geklärt⁴⁾. Auf der anderen Seite veranlaßten die UV- und IR-Spektren S. MIZUSHIMA⁵⁾ sowie C. G. CANNON⁶⁾, erneut eine Protonanlagerung am Stickstoff gemäß I anzunehmen, wenngleich wir die Beweiskraft dieser Argumente nicht für sehr groß halten. Die von uns gemessenen Basizitätskonstanten der Lactame (vgl. die nachfolgende Arbeit) bieten eine starke experimentelle Stütze für die *Protonaddition am Amid-sauerstoff*.

Wenngleich die Beziehung zwischen Basizität und nucleophilem Charakter nicht bindend ist, zeigt die primäre Alkylierung der freien Amide am Sauerstoff⁷⁾ dessen größere nucleophile Reaktionsneigung an. Auch die Acylierung der Amide am Stickstoff ist kein Gegenargument, da sich die *O*-Acyl-Derivate unmeßbar rasch zu Diacylimiden isomerisieren⁸⁾.

Mit der Annahme einer vorzugsweisen Protonanlagerung am Sauerstoff fügen sich die Amide glatt in die Reihe der relativen Basizitäten der Carbonsäure-Abkömmlinge ein. Im System $R-CO-X$ wächst die Basizität des Sauerstoffs mit dem positiven mesomeren Effekt des Substituenten X; die X-Reihe ist etwa von der elektrophilen aromatischen Substitution her wohlbekannt. In der Folge



sollte mit der Mesomerieenergie die Größe der negativen Ladung auf dem Carbonyl-Sauerstoff und damit seine Bereitschaft zur Aufnahme des Protons zunehmen. Die p_{K_s} -Werte der Carbonsäure-Protonaddukte liegen bei $-7^9)$, die der Carbonsäuren selbst bei $+5$; mit Werten zwischen -1 und $+1$ nehmen die Carbonsäureamide die erwartete Zwischenstellung ein.

Zur Ermittlung der Basizitätskonstanten bedienten wir uns der potentiometrischen Titration mittels Chloranil-Elektrode in wasserfreiem Eisessig nach N. F. HALL und

2) Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 661, 667 [1931].

3) Vgl. auch P. RAMART-LUCAS und M. GRUNFELD, Bull. Soc. chim. France [5] **4**, 478 [1937].

4) C. A. GROB und B. FISCHER, Helv. chim. Acta **38**, 1794 [1955].

5) S. MIZUSHIMA, T. SIMANOUTI, S. NAGAKURA, K. KURATANI, M. TSUBOI, H. BABA und O. FUJIOKA, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3490 [1950], setzten eine Bande des *N*-Methyl-acetamids in 5*n* HCl bei 269 m μ in Beziehung zu der des Acetons bei 265 m μ .

6) C. G. CANNON, Mikrochem. verein. Mikrochim. Acta **1955**, 555, beobachtete bei Zugabe von HCl zur Lösung des *N*-Äthyl-acetamids in CCl₄ das Auftreten einer neuen IR-Bande bei 1718 cm⁻¹, die als CO-Schwingung von I gedeutet wurde. Uns erscheint die Übereinstimmung mit der betreffenden Bande der Ketone bei 1720 cm⁻¹ als zufällig und keinen Rückschluß erlaubend; das Bindungssystem der ketonischen Carbonylgruppe wird so stark von der Mesomerie mit der „aufgerichteten“ Grenzformel geprägt, daß man für die CO-Bindung in I (die „adjacent charge rule“ unterdrückt die genannte Mesomerie) gar nicht die gleiche Kraftkonstante erwarten kann.

7) A. BÜHNER, Liebigs Ann. Chem. **333**, 289 [1904]; R. E. BENSON und T. L. CAIRNS, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2115 [1948]. Beim Erhitzen geht der Iminoäther in das thermodynamisch günstigere *N*-Alkyl-amid über; s. a. W. WISLICENUS und H. KÖRBER, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 164 [1902].

8) W. KÖNIG, J. prakt. Chem. (2) **69**, 1 [1904]; O. MUMM, H. HESSE und H. VOLQUARTZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 379 [1915].

9) L. A. FLEXNER, L. P. HAMMETT und A. DINGWALL, J. Amer. chem. Soc. **57**, 2103 [1935].

J. B. CONANT¹⁰), wobei Perchlorsäure in Eisessig als Maßlösung diente. Aus den Potentialen bei Halbneutralisation ergaben sich unter Vernachlässigung der Aktivitätskoeffizienten die p_{K_s} -Werte für Eisessig, die mit Hilfe eines empirischen Faktors nach N. F. HALL¹¹) in die thermodynamische Skala übertragen wurden. Trotz aller Vereinfachungen liefert die Methode vernünftige Vergleichswerte.

Die Interpretation der Basizitätskonstanten in der homologen Reihe der aliphatischen Lactame (vgl. nachfolgende Arbeit) hatte die Kenntnis der Konstitutionsabhängigkeit der Amid-Basizität zur Voraussetzung. Da die Literatur eine vergleichende Studie der basischen Eigenschaften aliphatischer Carbonamide nicht bietet, seien einige Gesetzmäßigkeiten der folgenden Tabelle diskutiert.

p_{K_s} -Werte offenkettiger Säureamide bei 20°

Einfluß der Mono- und Dialkylierung

Formamid	-0.48
<i>N</i> -Methyl-formamid	-0.04
<i>N</i> -Dimethyl-formamid	-0.01
Acetamid	+0.11
<i>N</i> -Methyl-acetamid	+0.80

Variation des Acylrestes

<i>N</i> -Methyl-formamid	-0.04
<i>N</i> -Methyl-acetamid	+0.80
<i>N</i> -Methyl-butyramid	+0.79
<i>N</i> -Benzyl-formamid	-0.33
<i>N</i> -Benzyl-acetamid	+0.31
<i>N</i> -Benzyl-trimethyl-acetamid	-0.43

Variation des *N*-Alkylrestes

<i>N</i> -Methyl-acetamid	+0.80
<i>N</i> -Äthyl-acetamid	+0.79
<i>N</i> -n-Butyl-acetamid	+0.84
<i>N</i> -Benzyl-acetamid	+0.31
<i>N</i> -Cyclohexyl-acetamid	+0.77
<i>N</i> -n-Butyl-formamid	+0.03
<i>N</i> -Benzhydryl-formamid	-0.63

Die Alkylierung am Stickstoff steigert die Basizität der Amide qualitativ gleichartig wie die des Ammoniaks, nur quantitativ geringer. Alle elektronischen Effekte der *N*-Substituenten wirken sich wie auf die Amin-Basizität so auch über die Mesomerie des Carbonamidsystems auf den basischen Charakter des Amid-Sauerstoffs aus. Der Basizitätssenkung um 0.3–0.5 p_K -Einheiten beim Übergang von *N*-Methyl zum *N*-Benzyl-amid entspricht ein gleichgerichteter p_K -Unterschied der primären Amine um 1.3 Einheiten. Erwartungsgemäß findet sich dieser basizitätsmindernde Einfluß des Benzylrestes im *N*-Benzhydryl-amid verstärkt. Die Kettenlänge des *n*-Alkyl-Substituenten am Stickstoff sowie der Übergang zum *N*-Cyclohexyl-Rest beeinflussen den basischen Charakter der Amine und der Amide nur wenig.

Der Acyl-Abhängigkeit trägt man am besten Rechnung, wenn man die Säurestärke der Amid-Kationsäure unmittelbar mit der der Carbonsäure in Parallelle setzt. Die Kationsäuren der Formamide mit und ohne *N*-Alkyl-Substitution erweisen sich um 0.6–0.8 p_K -Einheiten saurer als die der Acetamide ($\Delta p_{K_s} = 1.0$ bei den Carbonsäuren); der Übergang von den letzteren zu den *n*-Butyramiden hat wie bei den Carbonsäuren keine nennenswerte p_K -Änderung zur Folge.

Eine interessante Grenze findet diese Parallelität bei der Trimethyl-essigsäure und ihrem Amid. Mit einem $\Delta p_{K_s} = 0.26$ gegenüber Essigsäure ist die Pivalinsäure die

¹⁰ J. Amer. chem. Soc. **49**, 3047 [1927]; N. F. HALL und T. H. WERNER, ebenda **50**, 2367 [1928].

¹¹ J. Amer. chem. Soc. **52**, 5115 [1930].

schwächste unter den einfachen aliphatischen Carbonsäuren. Dagegen übertrifft die Acidität des Proton-Addukts des *N*-Benzyl-trimethylacetamids sogar noch die des betreffenden Formamid-Abkömmlings. Eine *sterische Hinderung der Ionen-Solvatation* dürfte in beiden Fällen für die Sonderstellung der Trimethyl-acetyl-Verbindungen verantwortlich sein¹²⁾. Da die Protonenabgabe vom Amid-Kation II zum Neutralstoff, von der neutralen Carbonsäure aus dagegen zum Anion führt, muß sich die abschirmende Wirkung des tert. Butylrestes auf die Solvatation in den p_K -Werten in entgegengesetzter Richtung auswirken. Die ungünstigen sterischen Verhältnisse bei der Solvatation des Protonaddukts des *N*-Benzylamids lassen die stärkere Ausprägung des Effektes in der Amidreihe ($\Delta p_{K_s} = 0.75$) verständlich erscheinen.

Die Unterstützung der Arbeit seitens der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und des FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sei dankend vermerkt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die *substituierten Carbonsäureamide* standen von einer vorausgehenden Arbeit her zur Verfügung¹³⁾. Reinstes wasserfreier Eisessig und die Maßlösung der Perchlorsäure in Eisessig wurden, wie früher beschrieben, bereitet¹⁴⁾. Die Einstellung der $n\text{HClO}_4$ erfolgte gegen Natriumcarbonat in Eisessig mittels elektrometrischer Titration.

Die *Chloranil-Elektrode* bestand aus einem platinierten Platinblech, das in die zu titrierende Eisessiglösung eintauchte, die an Tetrachlor-hydrochinon und Chloranil gesättigt war¹⁰⁾. Neben der Elektrode enthielt das für die Messung verwendete 50-ccm-Becherglas noch den Rührer und die Brücke zur Verbindung mit der gesättigten Kalomel-Elektrode. Die Brücke enthielt eine übersättigte Lösung von Lithiumchlorid in Eisessig; das Ω -Rohr trug an beiden Enden Mikroschliffe, die mit Schliffstopfen lose verschlossen waren. Als Millivoltmeter diente der Ultra-Ionograph LAUTENSCHLÄGER, München. Wurde nicht die ganze Titrationskurve aufgenommen, sondern nur das Potential bei Halbneutralisation gemessen, dann bewährten sich 30-ccm-Weithals-Schliffflaschen als Meßgefäß.

Die mit Harnstoff und Acetamid bei der Titration erhaltenen Potentialkurven stimmten mit denen von HALL und CONANT¹⁰⁾ befriedigend überein und erwiesen sich als gut reproduzierbar. Der von diesen Autoren definierte

$$p_H(\text{Eisessig}) = \frac{0.566 - E}{0.0591}$$

bildet die Grundlage der Berechnung der p_K -Werte:

$$p_H(\text{Eisessig}) = p_K(\text{Eisessig}) - \log \frac{a_{BH^\oplus}}{a_B}$$

wobei a_{BH^\oplus} und a_B die Aktivitäten von Kationsäure und Base bedeuten. Bei der Ermittlung der p_K (Eisessig) aus mehreren Konzentrationswerten der Titrationskurven ergab sich eine Inkonstanz, deren Ursache in der Vernachlässigung der Aktivitätskoeffizienten zu suchen

12) G. S. HAMMOND und D. H. HOGLE, J. Amer. chem. Soc. **77**, 338 [1955], deuten in gleicher Weise die abnorm großen p_K -Werte hochverzweigter aliphatischer Carbonsäuren; die Methyl-tert.butyl-neopentyl-essigsäure ist um 1.4 p_K -Einheiten schwächer als Essigsäure. Über das gleiche Phänomen bei aromatischen Carbonsäuren berichten H. L. GOERING, T. RUBIN und M. S. NEWMAN, J. Amer. chem. Soc. **76**, 787 [1954].

13) R. HUISGEN und H. REIMLINGER, Liebigs Ann. Chem. **599**, 161 [1956].

14) R. HUISGEN, I. UGI, H. BRADE und E. RAUENBUSCH, Liebigs Ann. Chem. **586**, 30 [1954].

ist. Auch das Eindringen von Luftfeuchtigkeit bei der längere Zeit erfordernden Titration im offenen Gefäß erwies sich als Fehlermöglichkeit. Um zuverlässige Relativwerte zu erhalten, haben wir stets mit 0.1 *m* Lösungen der Carbonamide gearbeitet und den *pK* (Eisessig)-Wert aus dem Potential bei Halbneutralisation ermittelt. Die Übertragung auf die Wasserskala erfolgte nach HALL¹¹:

$$pK_s = pK_s (\text{Eisessig}) + 1.70$$

1 mMol des Amids wurde jeweils in 10 ccm der Eisessig-Reagenslösung gelöst und noch mit je einer Spatelspitze Chloranil und Tetrachlor-hydrochinon versetzt. Nach Zusatz von 0.5 ccm der *n* HClO_4 wurde das Meßgefäß sofort wieder verschlossen und nur für die Potentialmessungen nach 20 Min., 1 Stde. und nach 20 Stdn. kurz geöffnet. Die zeitliche Konstanz dieser Potentiale sowie die in mehreren Fällen ausgeführte vollständige Rückgewinnung des Amids nach Eingießen in Wasser beweisen, daß die Daten nicht durch störende Hydrolysen oder Umacyclierungen verfälscht sind. Alle Messungen wurden doppelt ausgeführt. Die Potentiale wichen nicht um mehr als 3–4 mV ab, was den *pK_s* mit einem Fehler von ± 3 Einheiten der zweiten Dezimale belastet. Einige Beispiele:

EMK der Kette in mV

	nach	20 Min.	1 Stde.	20 Stdn.	Mittel	<i>pK</i> (Eisessig)
<i>N</i> -Methyl-formamid	a)	668	671	667	667	-- 1.74
	b)	667	669	667		
<i>N</i> -Cyclohexyl-acetamid	a)	621	620	621	621	-0.93
	b)	620	621	620		