

## 95. A. Hantzsch:

## Über die Konstitution der Säure-amide und Thio-amide.

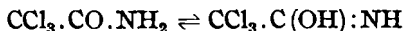
(Eingegangen am 16. Januar 1931.)

Die Ansichten über die Konstitution der einfachen Säure-amide  $R.CO.NH_2$  und ihrer Monosubstitutionsprodukte  $R.CO.NH.CH_3$ , die beide in die isomeren Imido-hydrine  $R.C(OH):NH$  und  $R.C(OH):N.CH_3$  übergehen können, sind noch geteilt. Nach den älteren kryoskopischen Arbeiten von v. Auwers<sup>1)</sup> wurden sie als echte Säure-amide angesehen; nach den neueren Arbeiten von Meldrum und Turner<sup>2)</sup> und von Dollfus und mir<sup>3)</sup> enthalten ihre Lösungen Gleichgewichte von echten Säure-amiden und Imido-hydrinen:



Bestimmtere Resultate über diese Verhältnisse, auch bei den Thio-amiden sind hauptsächlich mit Hilfe der Methode der Ultraviolett-Absorption erhalten worden; und zwar für die Lösungen der nicht substituierten Amide  $R.CONH_2$  und  $R.CSNH_2$  durch ihren optischen Vergleich mit den Lösungen ihrer konstitutiv unveränderlichen Dialkyl-Derivate  $R.CO.N(CH_3)_2$  und  $R.CS.N(CH_3)_2$  einerseits und mit denen der entsprechenden Imido-äther  $R.C(O.CH_3):NH$  und  $R.C(S.CH_3):NH$  andererseits, in welcher letzteren die einfachen Imido-hydrine  $R.C(OH):NH$  und  $R.C(SH):NH$  stabilisiert sind. Diese Resultate sind noch erweitert worden in der anschließenden Untersuchung über die Salze der Säure-amide mit starken Säuren und deren Absorption in konz. Schwefelsäure.

Zur Untersuchung der aliphatischen Säure-amide waren das Acetamid und seine Derivate ungeeignet, weil dieselben im Ultraviolett nahezu durchlässig sind. Daher wurden dessen stärker absorbierende Trichlor-derivate untersucht: also das Trichlor-acetamid einerseits mit seinem leicht rein darstellbaren Piperidin-Derivat  $CCl_3.CO.NC_5H_{10}$  und andererseits mit Trichlor-acet-imidoäther,  $CCl_3.C(O.CH_3):NH$ , in Lösungen von Methylalkohol, Wasser und Chloroform optisch verglichen. Wie Figur I zeigt, absorbieren diese drei Stoffe kontinuierlich, das Piperidid am stärksten und in allen Lösungsmitteln gleich, der Imido-äther am schwächsten, und das sogen. Trichlor-acetamid in Chloroform und wässrigem Methylalkohol merklich verschieden, und erwartungsgemäß in der wasserhaltigen Lösung am schwächsten, aber stets ähnlich wie der Imido-äther und in der wasserhaltigen Lösung (als Hydrat) am ähnlichsten. Sein Lösungs-Gleichgewicht liegt also schon in Chloroform-Lösung weitgehend, und in Wasser noch stärker, auf der Seite des Imido-hydrins:



Für die aromatischen Säure-amide gilt dasselbe in verstärktem Maße; denn nach Tafel II ist die Kurve des Benzamids in alkohol. Lösung in ihrem charakteristischsten Teil nahezu identisch mit der des Benzimido-äthers  $C_6H_5.C(O.C_2H_5):NH$ , und die des Dimethyl-benzamids von beiden wesentlich verschieden — wonach Benzamid also fast vollständig als Benzimidohydrin  $C_6H_5.C(OH):NH$  gelöst ist.

<sup>1)</sup> Ztschr. physikal. Chem. **12**, 689 [1893], **15**, 33 [1894], **23**, 449 [1897], **30**, 529 [1899].

<sup>2)</sup> Journ. chem. Soc. London **93**, 876 [1908], **97**, 1605, 1805 [1910].

<sup>3)</sup> B. **35**, 264 [1902].

Die Konstitution der homogenen festen Säure-amide kann wenigstens annähernd durch Vergleich der Siedepunkte und Schmelzpunkte der konstitutiv unveränderlichen dimethylierten Amide  $R.CO.N(CH_3)_2$  und der gleichfalls unveränderlichen Imido-äther  $R.C(O.CH_3):NH$  mit denen der monomethylierten und nicht methylierten Verbindungen  $R.CO.NH.CH_3$  und  $R.CO.NH_2$  bestimmt werden, welche letztere beide mehr oder weniger weitgehend als Imido-hydrine  $R.C(OH):N.CH_3$  und  $R.C(OH):NH$  gelöst werden.

Da der flüssige Aggregatzustand bekanntlich einfacher ist, als der feste, sei mit dem Vergleich der Siedepunkte begonnen. Schon Otto Schmidt<sup>4)</sup> hat auf die Siedepunkt-Anomalien aufmerksam gemacht, daß die dimethylierten tertiären Säure-amide  $R.CO.N(CH_3)_2$  stets, und bei relativ niedrigen Siedepunkten meist über  $30^\circ$ , tiefer sieden, als die monomethylierten sekun-

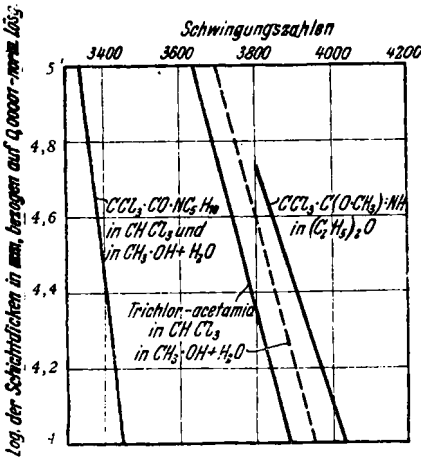


Fig. 1.

Trichlor-acetamid und Derivate.

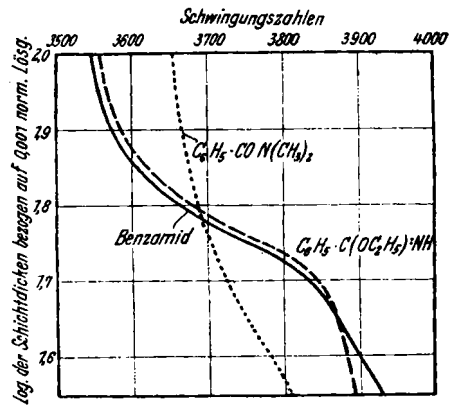
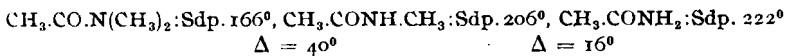


Fig. 2.

Benzamid und Derivate in Äthylalkohol.

dären „Acylamine“  $R.CO.NH.CH_3$ , und daß auch zwischen diesen und den gar nicht methylierten, primären Acylaminen  $R.CO.NH_2$  anomale, obgleich weit geringere Siedepunkt-Differenzen bestehen. Hierfür seien als Beispiele nur das Acetamid und seine Methyl-derivate angeführt:



Und da nach demselben Autor die Siedepunkte in den homologen Reihen der Säure-amide  $R.CO.NH.C_nH_{2n+1}$  mit steigenden Molekulargewichten ähnlich wachsen, wie in den Reihen der zugehörigen homologen Alkohole, so hat er daraus schon damals ebenso wie v. Auwers aus seinen Molekulargewichts-Bestimmungen mit Recht geschlossen (l. c., S. 2470): „daß das am Stickstoff stehende Wasserstoffatom eines sekundären und eines primären Acylamins einen ähnlichen Charakter hat, wie das typische Wasserstoffatom einer Hydroxylgruppe.“ Nachdem aber jetzt der optische Beweis erbracht

<sup>4)</sup> B. 36, 2459, 2467 [1903].

worden ist, daß die zu Imino-hydrinen isomerisierbaren primären und sekundären sogen. Säure-amide wegen der großen optischen Ähnlichkeit ihrer Lösungen in indifferenten Medien mit denen der Imido-äther und wegen ihrer erheblichen optischen Verschiedenheit von den echten disubstituierten Säure-amiden ganz überwiegend als Imido-hydrine  $R.C(OH):NH$  und  $R.C(OH):N.CH_3$  gelöst sind, ist obiger Satz jetzt rein chemisch dahin zu modifizieren und zu präzisieren, daß diese Wasserstoffatome echte Hydroxyl-Wasserstoffatome sind, daß also in diesen Lösungs-Gleichgewichten nicht die Säure-amide, sondern die Imido-hydrine überwiegen. Die obigen Siedepunkts-Anomalien sind also folgendermaßen zu erklären: Auch die homogenen sog. primären und sekundären Säure-amide sind im flüssigen Zustande weitgehend Imido-hydrine; und weil letztere wie die Alkohole (und die meisten Hydroxylverbindungen) assoziiert sind, gehen sie schwieriger, d. i. erst bei viel höheren Temperaturen als ihre monomolekularen Derivate, die kein Hydroxyl enthalten, in den monomolaren Zustand über, in welchem sie sofort vergasen. Danach sind deren Siedepunkte im wesentlichen die Zerfalls-Temperaturen der dimolaren oder noch höher assoziierten Imido-hydrine in die monomolekularen Formen. Und da die Siedepunkte der nicht methylierten Säure-amide noch höher liegen als die der monomethylierten, sind in flüssigem Zustande die nicht methylierten „Säure-amide“ entweder total assoziiert oder in assoziierter Form beständiger als die methylierten Säure-amide. Daß die letztere Annahme wahrscheinlicher ist, ergibt sich aus ihrem Verhalten im festen Zustand, d. i. aus dem Vergleich der Schmelzpunkte der dimethylierten, monomethylierten und nicht methylierten „Säure-amide“. Stets schmelzen die nicht substituierten am höchsten und die dimethylierten am niedrigsten. Dies zeigt sich schon deutlich in der Reihe des Benzamids:

$C_6H_5.CO.NH_2$ : Schmp.  $130^\circ$ ,  $C_6H_5.CO.NH.CH_3$ : Schmp.  $78^\circ$ ,  $C_6H_5.CO.N(CH_3)_2$ : Schmp.  $41^\circ$   
 und am schärfsten in der des Oxamids, da deren Moleküle die typische Säure-amid-Gruppe zweimal enthalten:

$CO.NH_2$ : unschmelzbar       $CO.NH.CH_3$ : Schmp.  $210^\circ$ ,       $CO.N(CH_3)_2$ : Schmp.  $80^\circ$   
 $\dot{C}O.NH_2$        $\dot{C}O.NH.CH_3$        $CO.N(CH_3)_2$

Danach sind die nicht substituierten Säure-amide in festem Zustande wohl stark assoziierte Imido-hydrine  $R.C(OH):NH$ , die vermittels ihrer Hydroxylgruppen besonders stabile Krystallgitter bilden, die erst bei hohen Temperaturen zerfallen, während die vollständig substituierten echten Säure-amide wegen Abwesenheit der Hydroxylgruppe am leichtesten verflüssigt werden. Und da das Oxamid unschmelzbar ist, wird es ein besonders stabiles und hochmolekular assoziiertes Imino-hydrin mit zwei Hydroxylgruppen

$\left[ \begin{array}{l} HN:C.OH \\ HN:C.OH \end{array} \right]_n$  sein.

Auch die Löslichkeit in indifferenten Medien sinkt innerhalb derartiger Reihen mit Zunahme bzw. mit der Stabilität der Assoziation; denn die monomolaren Imido-äther und die gleichfalls monomolaren dimethylierten Säure-amide lösen sich stets leichter, als die „freien“ Säure-amide, d. i. die assoziierten Imido-hydrine.

Nicht aufrecht zu erhalten sind nach alledem die refraktometrischen Berechnungen von O. Schmidt (l. c.), oder doch der aus ihnen gezogene Schluß, daß, entsprechend der vor fast 30 Jahren<sup>5)</sup> von Claisen und auch

<sup>5)</sup> B. 35, 264 [1902].

von mir geäußerten Vermutung, alle diese Verbindungen echte Säure-amide seien, und daß deshalb auch Alkalisalze mit Bindung des Metalls am Stickstoff existieren könnten. Daß alle Verbindungen mit der Gruppe  $-\text{CO}:\text{NH}-$  nur Alkalisalze mit der Gruppe  $-\text{C}(\text{OMe}):\text{N}-$  erzeugen, daß also auch diese Alkalisalze Sauerstoffsalze vom Typus der Imido-hydrine  $\text{R}.\text{C}(\text{O}.\text{Me}):\text{NH}$  sind, ist von mir schon früher nachgewiesen worden; und daß meine mit den refraktometrischen Ergebnissen nicht zu vereinbarenden Bestimmungen der Licht-Absorption richtig gedeutet sind, ergibt sich am deutlichsten daraus, daß das keine stark absorbierenden Gruppen enthaltende Trichlor-acetamid in indifferenten Medien dem Trichlor-acetimidäther  $\text{CCl}_3.\text{C}(\text{O}.\text{CH}_3):\text{NH}$  optisch viel ähnlicher ist, als dem disubstituierten echten Trichlor-acetamid vom Typus  $\text{CCl}_3.\text{CO}.\text{NR}_2$ , und danac hüberwiegend als Imido-hydrin  $\text{CCl}_3.\text{C}(\text{OH}):\text{NH}$  gelöst ist.

Die primären und sekundären „Säure-amide“ wären danach eigentlich als Imido-hydrine oder auch als „Iso-amide“ zu bezeichnen; denn der auch vorgeschlagene Name als „Imidosäuren“ ist deshalb nicht korrekt, weil alle am Stickstoff nicht halogenisierten Säure-amide neutral reagieren, also die bekannteste und schärfste Säure-Reaktion nicht zeigen. Zudem ist auch Benzamid, d. i. Benzimidohydrin, sogar eine schwächere Säure als Alkohol, da seine Lösung in überschüssigem Natriumäthylat nicht stärker absorbiert, als seine Lösung in Alkohol, also das Salz  $\text{C}_6\text{H}_5.\text{C}(\text{ONa}):\text{NH}$  durch Alkohol praktisch völlig zersetzt wird; und zwar deshalb, weil die Tendenz zur Salz-bildung bei den Imido-hydrinen  $\text{R}.\text{C}:\text{NH}(\text{OH})$  wegen Anwesenheit des basischen Ammoniak-Restes noch geringer ist, als die der Alkohole  $\text{R}.\text{CH}_2(\text{OH})$ . Würde man also diese Säure-amide „Imidosäuren“ nennen, so könnten auch die Alkohole als Säuren bezeichnet werden.

Die optische Untersuchung der Thio-amide konnte wegen der starken Absorption aller Schwefelverbindungen schon in der aliphatischen Reihe, also beim Thiacetamid und Xanthogenamid,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}.\text{CS}.\text{NH}_2$ , bzw. ihren Methylderivaten ausgeführt werden. Zu diesem Zweck mußten allerdings verschiedene Glieder dieser Reihen erst völlig rein dargestellt werden.

Deshalb wurde vom Thiacetamid statt seines flüssigen und schwer zu reinigenden Dimethylderivats das aus Acetpiperidid durch  $\text{P}_2\text{S}_5$  entstehende feste Thiacetpiperidid<sup>6)</sup>,  $\text{CH}_3.\text{CS}.\text{NC}_6\text{H}_{10}$ , optisch untersucht. Der sehr zersetzliche flüssige Acetimidothioäthyläther  $\text{CH}_3.\text{C}(\text{S}.\text{C}_2\text{H}_5):\text{NH}$  wurde als Hydrochlorid nach Erich Schmidt<sup>7)</sup> isoliert. Letzteres wurde durch Ausfällen seiner Chloroform-Lösung mit Äther vom Schmp.  $143^\circ$  erhalten und durch Titration der Salzsäure als rein erwiesen, sodann in genau abgewogener Menge in Chloroform gelöst, durch trocknes Ammoniak zersetzt und das Filtrat vom ausgeschiedenen Salmiak, das den äußerst unbeständigen freien Thioäther enthielt, unter Ausschluß von Luft-Feuchtigkeit sofort photographiert. Die Lösung veränderte sich während dieser kurzen Zeit nicht merklich.

Wie Tafel III veranschaulicht, absorbiert der Thio-imidoäther schwach und kontinuierlich, das Piperidid dagegen sehr stark und ausgesprochen selektiv, wonach erwartungsgemäß das Thiocarbonyl CS ein viel stärkerer Chromophor ist, als die Gruppe  $\text{C}.\text{S}.\text{C}_2\text{H}_5$ . Aber auch die optischen Veränderungen durch Solvatation sind viel stärker bei den Schwefelverbindungen. Beim Thiacetamid und dessen Piperidid wird die Absorption durch Lösungs-

<sup>6)</sup> Kindler, A. **431**, 209 [1923], Journ. chem. Soc. London **97**, 953 (1910).

<sup>7)</sup> B. **47**, 2547 [1914].

mittel in der Reihenfolge  $\text{CHCl}_3 > (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O} > \text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{OH}$  sehr geschwächt, und Wasser läßt sogar ihre Selektiv-Absorption fast verschwinden. Auch hier wirken die Lösungsmittel also um so stärker diminochrom, je größer ihre Tendenz zur Solvat-Bildung ist. Vor allem aber sieht man, daß das freie Thiacetamid in allen Lösungsmitteln so ähnlich dem Piperidid und so verschieden vom Thio-imidoäther absorbiert, daß es in Äther und Chloroform fast oder ganz vollständig als echtes Thio-amid gelöst ist und nur in wäßriger Lösung untergeordnet in Thio-imidohydrin-Hydrat verwandelt wird. Für Xanthogenamid,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}\cdot\text{CS}\cdot\text{NH}_2$ , und seine Derivate gilt dasselbe.

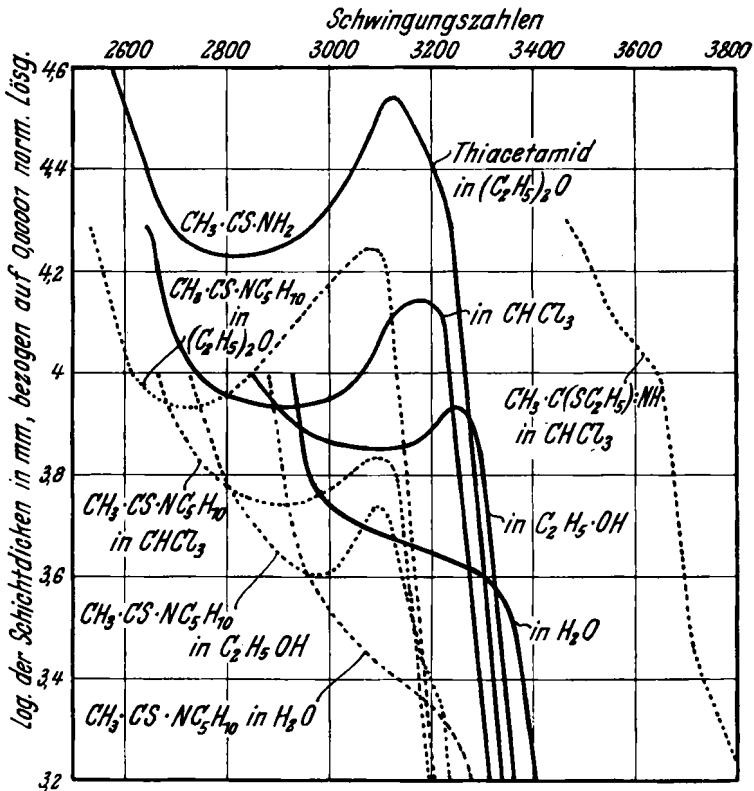


Fig. 3. Thiocetamid und Derivate.

Das Amid ist bekanntlich sehr leicht und auch der Thio-imidoäther  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}\cdot\text{C}(\text{SCH}_3)\text{:NH}$  nach L. Knorr<sup>8)</sup> bequem darzustellen, dagegen das Diäthyl-derivat  $\text{CH}_3\cdot\text{CS}\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  wegen seiner merkwürdigen spontanen Oxydation schon durch Luft-Sauerstoff<sup>9)</sup> sehr schwer und nur nach dem folgenden Verfahren rein zu erhalten:

<sup>8)</sup> B. 49, 1735 [1916].

<sup>9)</sup> Billeter, B. 43, 1853 [1910].

Das Chlorid  $C_2H_5O.CS.Cl$  wurde in absolut-ätherischer Lösung durch Diäthylamin als das Hydrochlorid  $C_2H_5O.CS.N(C_2H_5)_2$ ,  $HCl$  gefällt, dieses abfiltriert und mit wäßriger Bicarbonat-Lösung zersetzt, die Base mit Äther ausgeschüttelt, scharf getrocknet und durch wiederholte Destillation unter vermindertem Druck in einem Strom von wasser- und luft-freiem Kohlendioxyd schließlich vom konstanten Siedepunkt  $114^\circ$  bei 20 mm Druck erhalten. Zur Bereitung der Lösungen von bekanntem Gehalt wurde die Substanz unter Ausschluß von Luft und Feuchtigkeit in Glaskügeln abgewogen und unter hier nicht zu beschreibenden Vorsichtsmaßregeln im Meßrohr in abgemessenen Volumina der betr. Lösungsmittel gelöst.

Nach Fig. IV absorbiert auch Xanthogenamid in allen Lösungsmitteln sehr ähnlich wie sein Diäthylderivat und sehr verschieden vom Imido-thioäther; auch wirken Lösungsmittel durch Solvat-Bildung optisch sehr stark und in derselben Reihenfolge wie auf Thiacetamid.

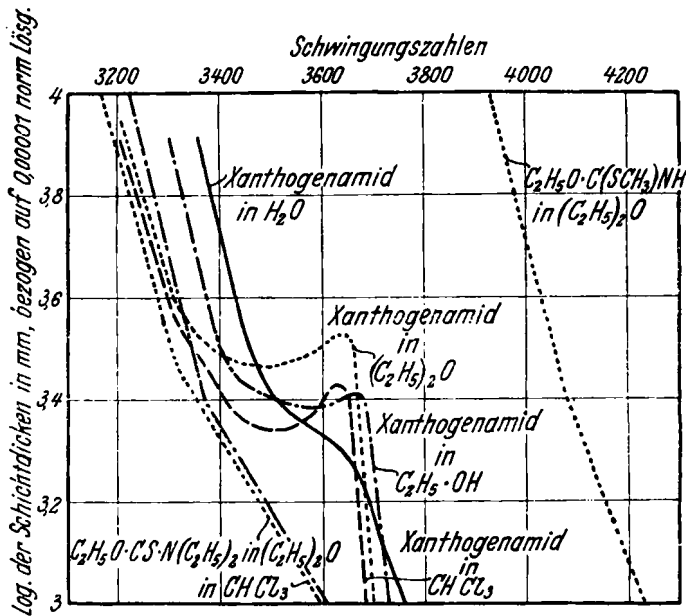
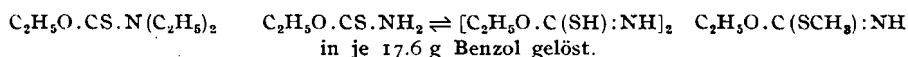


Fig. 4.

Xanthogenamid und Derivate.

Die Lösungs-Gleichgewichte der Thio-amide liegen also umgekehrt wie die der schwefelfreien Säure-amide und sind folgendermaßen darzustellen:  $R.CS.NH_2 \rightleftharpoons R.C(SH):NH$ . Diese optisch gewonnenen Resultate konnten auch kryoskopisch bestätigt werden. Wie die folgende Tabelle zeigt, sind die beiden konstitutiv unveränderlichen Stoffe Diäthyl-xanthogenamid,  $C_2H_5O.CS.N(C_2H_5)_2$ , und der Thio-imidoäther  $C_2H_5O.C(S.CH_3):NH$  in Benzol monomolar; dagegen ist Xanthogenamid mit zunehmender Konzentration der Lösung deutlich assoziiert, ist also darin partiell zu dem Thio-imidohydrin assoziiert:  $C_2H_5O.CS.NH_2 \rightleftharpoons C_2H_5O.C(SH):NH$ , da sich dessen

Sulphydrylgruppe nach v. Auwers<sup>10)</sup> dann wie Hydroxyl zu assoziieren vermag, wenn ihr negative Atome benachbart sind:



Sbst.	0.1934	0.3077	0.2482	0.4159	0.5878	0.2453	0.4929
M.-G. gef.	177	172	115	124	131	114	116
M.-G. ber.	161		105	→	210	119	

Im homogenen Zustand werden die Thio-amide mit derselben Wahrscheinlichkeit echte monomolare Amide von der Formel  $\text{R} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$  sein, mit welcher die schwefel-freien sog. Säure-amide assoziierte Imido-hydrine  $[\text{R} \cdot \text{C}(\text{OH}) : \text{NH}]_n$  sind.

Daß von den sog. Säure-amiden die Imido-hydrin-Form  $\text{R} \cdot \text{C}(\text{OH}) : \text{NH}$  viel begünstigter ist als die der echten Amide  $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , ist jedenfalls darauf zurückzuführen, daß die Affinität des Wasserstoffs zum Sauerstoff viel größer ist als zum Stickstoff. Umgekehrt sind die echten Thio-amide  $\text{R} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$  deshalb stabiler als die Thio-imido-hydrine  $\text{R} \cdot \text{C}(\text{SH}) : \text{NH}$ , weil der Wasserstoff zum Stickstoff eine größere Affinität besitzt als zum Schwefel.

Nur das kryoskopische Verhalten gewisser nitrierter Säure-amide, z. B. des Benz-*o*-nitroanilids, spricht nach v. Auwers<sup>11)</sup> gegen ihre Auffassung als Hydroxyl-Verbindungen, worauf ich von ihm freundlichst aufmerksam gemacht worden bin. Dieselben sollen deshalb erneut noch genauer untersucht werden.

Hrn. Dr. Helmut Schwedler statue ich für seine wertvolle Mitarbeit hierdurch meinen besten Dank ab.

### 96. A. Hantzsch:

**Über die vermeintlichen Imid- und Amid-chloride, die Salze der Nitrile und Säure-amide, sowie über den Chemismus der Umwandlung von Nitrilen in Säure-amide.**

(Eingegangen am 16. Januar 1931.)

Die seit Jahrzehnten bekannten, aus Säure-amiden durch Phosphor-pentachlorid entstehenden Verbindungen sind schon von ihrem Entdecker Gautier, sowie von A. Engler, W. Biltz und anderen als Imid-chloride  $\text{R} \cdot \text{CCl} : \text{NH}$  aufgefaßt worden unter der Annahme, daß hierbei primär die Amidchloride  $\text{R} \cdot \text{CCl}_2 \cdot \text{NH}_2$  entstehen; jedenfalls deshalb, weil durch  $\text{PCl}_5$  aus monoalkylierten Säure-amiden  $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  unzweifelhafte monoalkylierte Imidchloride  $\text{R} \cdot \text{CCl} : \text{N} \cdot \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  entstehen und ebenso aus dialkylierten Säure-amiden  $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})_2$  echte dialkylierte Amidchloride  $\text{R} \cdot \text{CCl}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})_2$ ; vielleicht auch deshalb, weil die letzteren als Verbindungen von der empirischen Formel  $\text{R} \cdot \text{CNH}_2\text{Cl}_2$  strukturell überhaupt nicht anders formuliert werden können. So sollen auch aus den primär gebildeten Amidchloriden  $\text{R} \cdot \text{CCl}_2 \cdot \text{NH}_2$  die Imidchloride erst sekundär durch Abspaltung von Salzsäure entstehen<sup>1)</sup>; und da auch

<sup>10)</sup> Ztschr. physikal. Chem. **30**, 535 [1899].

<sup>11)</sup> Ztschr. physikal. Chem. **30**, 529 [1899].

<sup>1)</sup> Anschütz, Lehrbuch d. Organ. Chem. I, 359 [1929].