

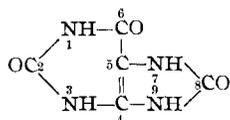
137. Heinrich Biltz: Harnsäure und Cyanursäure; Beiträge zur Kenntnis der Carbonamid-Gruppe.

(Aus Breslau eingegangen am 14. März 1939.)

Die Frage der Isomerisierung der Carbonamid-Gruppe, CO.NH, erweckt zurzeit Interesse. Meine Ausführungen¹⁾, die sich vornehmlich mit der Harnsäure beschäftigten, wurden von Fromherz²⁾ angegriffen. Nach einer Verteidigung durch mich³⁾ und einer Erwiderung⁴⁾ wurden sie neuerdings einerseits durch F. Arndt und B. Eistert⁵⁾, andererseits durch K. A. Jensen⁶⁾ als zu Recht bestehend anerkannt. Im folgenden sei auch mir noch einmal das Wort zur Frage gestattet, und zwar nach Fühlungnahme mit den HHrn. Arndt und Eistert.

1) Harnsäure.

Es ist noch gar nicht lange her, daß zum ersten Male Tatsachen gefunden wurden, die eine Lokalisierung der Acidität in der Harnsäure ermöglichen. Mit Li Herrmann-Klemm fand ich⁷⁾, daß die an 3 und 9 befindlichen Wasserstoffe saurer sind als die an 1 und 7. Und 1936⁸⁾ wurde fest-



gestellt, daß der Wasserstoff an 9 am stärksten sauer ist. Die Aciditätsreihe ist $9 > 3 > 1 > 7$. Die Wasserstoffe an 1 und 7 sind zur Salzbildung nicht mehr befähigt. Acetylierungen der Harnsäuren⁹⁾ bestätigten, daß NH an Stelle 7 am allerschwächsten sauer ist.

Am nächsten lag der Gedanke, daß bei Einwirkung von Lauge der Wasserstoff von 9, und weiterhin auch der von 3 als Proton ohne eine weitere Änderung des Harnsäure-Restes abgelöst werden; daß also im Anion die Ladungen an N₉ oder N₃ lokalisiert seien. Zweifel dagegen weckte die Auffassung der Harnsäure als Trioxypurin. Stärkere Zweifel entstanden, als bei Methylierung durch Diazomethan¹⁰⁾ aus allen Harnsäuren, die in 9 ein NH besitzen, nur 8-Methoxy-caffein erhalten wurde; wenn 9 besetzt, 3 aber frei war, entstand 2-Methoxy-1.7.9-trimethyl-6.8-dioxy-purin. Das weckte die Vorstellung, daß die Aciditäten der Harnsäure auf Tautomerisierung unter Ausbildung von Hydroxyl an 2 oder 8 beruhen. Über das Mengenverhältnis zwischen NH- und OH-Form war nichts Näheres auszusagen.

¹⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **145**, 65 [1936].

²⁾ H. Fromherz u. A. Hartmann, B. **69**, 2420 [1936].

³⁾ H. Biltz, B. **69**, 2750 [1936].

⁴⁾ E. Agallidis, H. Fromherz u. A. Hartmann, B. **71**, 1391 [1938].

⁵⁾ B. **71**, 2040 [1938].

⁶⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **151**, 177 [1938].

⁷⁾ B. **54**, 1676, 1688 [1921].

⁸⁾ H. Biltz, Journ. prakt. Chem. [2] **145**, 86 [1936]. Buchausgabe bei Joh. Amb. Barth 1936, S. 22.

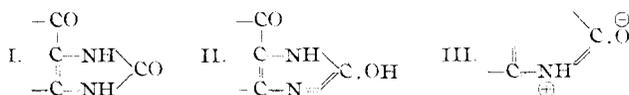
⁹⁾ H. Biltz u. H. Pardon, Journ. prakt. Chem. [2] **134**, 310 [1932].

¹⁰⁾ H. Biltz u. F. Max, B. **53**, 2327 [1920]; vergl. Journ. prakt. Chem. [2] **145**, 93 ff.; Buch, S. 29 [1936].

Fromherz⁴⁾ bezweifelte unter Berufung auf Arndt die Eindeutigkeit der Diazomethan-Methode zum Nachweise acider Stellen. Daß im vorliegenden Falle diese Zweifel unberechtigt sind, stellten Arndt und Eistert fest⁵⁾ (l. c., S. 2043), — worauf ich übrigens selbst schon früher ausdrücklich unter Sperrdruck³⁾ hingewiesen hatte.

Bei Einwirkung von Diazomethan reagieren die verschiedenen Harnsäuren weitaus überwiegend nach der 8-Oxy-xanthin-Formel. Nur in Ausnahmefällen tritt die Methylierung an Sauerstoff zurück oder wird ganz ersetzt durch eine Methylierung an Stickstoff in 9. So ergab die Untersuchung von 1.3-Dimethyl-7-äthyl-harnsäure etwa $\frac{2}{5}$ an 7-Äthyl-trimethyl-harnsäure und etwa $\frac{3}{5}$ an 1.3-Dimethyl-7-äthyl-8-methoxyl-xanthin¹¹⁾. 3-Äthyl-harnsäure lieferte ausschließlich 3-Äthyl-trimethyl-harnsäure¹²⁾. Acetyl an 7 verhinderte Methoxybildung an 8¹³⁾. Die Beweglichkeit des Protons an N₉ beruht in diesen Fällen auf Nachbarstellung von CO in 8 und der Doppelbindung 4.5.

Theoretische Erwägungen, über die ausführlich berichtet wurde⁸⁾, führten weiter. In einer einfachen acyclischen Säureamid-Gruppe CO—NH ist das Proton sehr fest an N gebunden. Wenn das Stickstoff-Oktett durch weitere Nachbarn, z. B. durch ein zweites CO stabilisiert ist, wird das Proton merklich acid. So kann es durch Diazomethan in seiner Stelle am Stickstoff in Methyl übergeführt werden. Eine „Enolisierung“ zu N:C.OH erfolgt erst dann, wenn durch weitere Nachbarn die Bildung der Doppelbindung C:N begünstigt wird. Und das findet bei der Harnsäure an Stelle 8.9 statt, wo die neue Doppelbindung 8.9 in Konjugation zur Bindung 4.5 und weiterhin zum CO in 6 tritt; entsprechendes gilt für die Stelle 2.3. Dieser Einfluß an 8.9 ist besonders groß, weil der Fünfring dadurch aromatischen Charakter erhält, Formel I \rightleftharpoons II.



Das Produkt dieser Tautomerisierung, nämlich 8-Oxy-xanthin, wurde bei Harnsäure mit Diazomethan nachgewiesen. An dieser Erkenntnis war Fr. Dr. Lotte Loewe maßgebend beteiligt, was auch hier dankbar betont sei.

Die Berechtigung solcher Überlegungen für das Harnsäure-System ergibt sich aus verschiedenen Tatsachen:

1) Nur so ist der große Unterschied der beiden NH in Stellung 7 und 9 zu erklären, was ausführlich^{13a)} dargelegt worden ist. An 9 steht das schon am Stickstoff stärkst acide, an 7 das schwächst acide H, also trotzdem beide die gleichen Nachbarn haben: CO in 8 und die Doppelbindung 4.5. Grund für den Unterschied ist das Schlüsselatom Sauerstoff an 6, das durch Induktion das Oktett von N₇ desintegriert, von N₉ stabilisiert. Diese stärkere NH-Acidität an 9 hat dann weiter zur Folge, daß die Tautomerisierung zur 8-OH-Form von 9 aus, und nicht von 7 aus erfolgt.

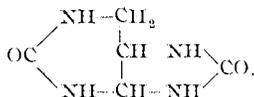
2) Die saure Natur des Harnsäure-Wasserstoffs an N₉ fällt weg, wenn die Doppelbindung 4.5 fehlt, die Konjugationskette also unterbrochen ist; und wenn das Schlüsselatom an C₆ fehlt. Das ist der Fall:

¹¹⁾ B. **53**, 2336 [1920]. ¹²⁾ H. Biltz u. E. Peukert, B. **58**, 2194 [1925].

¹³⁾ H. Biltz u. H. Pardou, l. c., S. 317.

^{13a)} Journ. prakt. Chem. [2] **145**, 88 [1936]; Buch, S. 24.

2a) Im Puron mit der Anordnung



Puron hat keine saure Natur. Es verhält sich wie ein einfaches Säureamid¹⁴⁾.

2b) In Harnsäureglykol-Volläthern, die sich von den Harnsäuren durch Anlagerung zweier Alkoxye an 4.5 unterscheiden¹⁵⁾. Auch hier fehlt eine Aromatisierungsmöglichkeit im Fünfringe. Das Proton an N₉ sitzt fester. Diazomethan methyliert nur an 1, nie an 9.

2c) In Harnsäureglykol-Halbäthern¹⁶⁾. Auch hier fehlt eine Aromatisierungsmöglichkeit im Fünfringe. Das Proton an N₉ sitzt wegen des Hydroxyls an C₄ etwas lockerer als in den Volläthern, weshalb Diazomethan am Stickstoff N₉ methyliert. Ebenso verhalten sich einige Harnsäureglykole.

Die im Vorstehenden besprochene Tendenz zur Bindungs-Verlagerung bewirkt aber außerdem, wie kurz von mir¹⁷⁾ und ausführlich von Arndt und Ristert⁵⁾ dargelegt wurde, daß das einsame Elektronenpaar an N₉ auch ohne Wanderung des Wasserstoffs, also ohne Tautomerisierung, eine Elektromerisierung in Richtung auf eine Zwitterion-Formel III erfährt. Diese Mesomerie wird sich aber der Formel III nicht sehr weitgehend nähern können, weil das Proton an N₉ durch Feldwirkung der Elektromerisierung entgegenwirkt. Sowohl in der nicht tautomerisierten Harnsäure wie auch in ihrem Anion liegt ein mesomerer Zwischenzustand zwischen den Formeln III und I vor. Tetramethyl-harnsäure kann natürlich keine Tautomerisierung erfahren. Aber der Elektromerisierungsdrang führt ebenso wie bei Harnsäure weitgehend zu demselben polarisierten Elektronensystem.

Diese Darlegungen zeigen mit aller Sicherheit, derer die organische Chemie fähig ist, daß die Säurenatur im Fünfringe der Harnsäure auf dem 8-Oxy-xanthin-Systeme beruht. Eine Unterstützung durch eine physikochemische Untersuchung wäre erwünscht. Eine Erschütterung des Vorgebrachten wäre aber nur durch solche Untersuchungen möglich, die alle in Betracht kommenden Gesichtspunkte berücksichtigen, die wohl begründete Methoden verwenden, und die bei Auswertung der Messungen die unbedingt gebotene Vorsicht walten lassen. Das ist bei den Untersuchungen von Fromherz und Mitarbeitern leider nicht der Fall gewesen.

Gewählt wurden Absorptionsmessungen im Ultraviolett. Der leitende Gedanke war, daß Unterschiede in der „Konstitution“ der Stoffe sich durch Unterschiede in ihren Absorptionskurven bemerkbar machen müßten; ein Vergleich mit Stoffen bekannter Konstitution müßte die „wahre“ Formel ergeben. Da Unterschiede im Elektronensysteme sich durch Lage der Kurven bei verschiedenen Wellenlängen auswirken (während Mengen-Unterschiede sich in Änderung der Höhe der Maxima bemerkbar machen), schien das Verfahren für den vorliegenden Fall brauchbar. Die Formeln I und II zeigen ja im Sinne der klassischen Strukturlehre wesentliche Unterschiede im Elek-

¹⁴⁾ vergl. Journ. prakt. Chem. [2] **145**, 92 [1936]; Buch, S. 28.

¹⁵⁾ ebenda, S. 157; Buch, S. 93. ¹⁶⁾ ebenda, S. 158; Buch, S. 94.

¹⁷⁾ ebenda, S. 78; Buch, S. 94; B. **69**, 2752 [1936].

tronensysteme und sollten deshalb auch Unterschiede in der Lichtabsorption aufweisen.

In der Tat ist die Absorptionsmethode zur Klärung von Enolisierungen des Systems $\text{CO} \cdot \text{CH}_2$ öfter verwendet worden. Sie galt als brauchbar, wobei Überschätzungen mit unterliefen. Bis vor kurzem galt sie auch für das System $\text{CO} \cdot \text{NH}$ als zuverlässig, wobei das Isatin als Schulbeispiel angeführt wurde. Neuere Untersuchungen zeigten aber, daß die experimentellen Grundlagen beim „*O*-Methyläther“ des Isatins irrtümlich waren, daß vielmehr seine und des „*N*-Methyläthers“ Absorptionskurven nur geringe Unterschiede erkennen lassen, und daß die Kurve des freien Isatins dazwischen liegt. Die früher gezogenen Schlüsse auf die Konstitution des freien Isatins sind demnach hinfällig⁵⁾. Beim „*N*-Methyläther“ besteht Mesomerie. Diese Ergebnisse waren geeignet, das Vertrauen in die Anwendbarkeit der Absorptionsmethode bei Systemen mit $\text{CO} \cdot \text{NH}$ aufs äußerste zu erschüttern.

Wie zu erwarten ist, liegen die Verhältnisse bei der Harnsäure ähnlich. Wenn Lösungen von Harnsäure in Wasser und in Lauge (Urat) verglichen werden sollen, und wenn als Stoffe bekannter Konstitution 8-Methoxykaffein (Oxy-xanthin-Form) und Tetramethylharnsäure (als „Trioxo-Form“ betrachtet) gewählt werden¹⁸⁾, so ist festzustellen, daß nur 8-Methoxykaffein eine eindeutige Konstitution in dem Sinne besitzt, daß durch die Atomreihenfolge zugleich auch das für die Absorption verantwortliche Elektronensystem eindeutig auf die 8-Oxy-xanthin-Form festgelegt ist. Von den anderen Stoffen ist die freie Harnsäure ein Gemisch ihrer tautomeren Formen. Im übrigen sind die Konstitutionen nicht durch eine einzige „Konstitutionsformel“ eindeutig zu beschreiben (Mesomerie); so bei Harnsäure, Urat, Tetramethylharnsäure. Die Harnsäure-Chemie ist also genau so wenig wie die Isatin-Chemie ein geeignetes Objekt, bei dem die Absorptionsmethode Aufklärungsarbeit leisten könnte.

In der Tat entsprechen die Absorptionskurven von Harnsäure und den angeführten Methylderivaten diesen Verhältnissen: ihr Verlauf ist gleichartig, und die Maxima liegen nicht sehr weit voneinander (280 und 295 μ). Das Maximum der Harnsäure-Kurve liegt zwischen denen vom *O*-Methyl-Derivate und vom *N*-Methyl-Derivate.

Fromherz legt den größten Nachdruck auf seinen Befund, daß das Urat-Anion und Tetramethylharnsäure die gleiche Absorption (Maximum 295) zeigen; das würde in der Tat seine Auffassung bestätigen, nämlich daß im Urat ein „*N*-Salz“ vorläge, wenn die Tetramethylharnsäure nicht, wie gezeigt wurde, in Wirklichkeit weitgehend „aromatisiert“, d. h. ihr Bindungssystem in Richtung auf den zwitterionigen Zustand verschoben wäre. Mit anderen Worten: das Bindungssystem ist sowohl im Urat wie in der Tetramethylharnsäure weder reine „Oxo-“ noch reine „Oxy“-Form; sondern es liegt zwischen beiden Extremen (mesomer).

Die Fromherz'sche Interpretation seiner Kurven weckt Widerspruch. Er bezeichnet den Unterschied zwischen Harnsäure in Wasser (Maximum bei 285) und in Lauge (295) als gering; denn auch konstitutionell zu einander wirklich nahestehende Verbindungen wie 8-Methoxykaffein (280) einerseits und Kaffein, Theobromin, Theophyllin (270) andererseits zeigen eine ebenso große Differenz von 10 μ in der Lage der Maxima.

¹⁸⁾ Außer Betracht bleibe 2,6-Diäthoxyl-8-chlor-purin, dessen Elektronensystem weit abweicht und die Verhältnisse unüberschaubar komplizieren würde.

Aber der Vergleich von 8-Methoxy-kaffein (280) und Harnsäure in Wasser (285), die nach Fromherz grundverschieden sein sollen, weist eine nur halb so große Differenz, nämlich von 5 μ auf. Das hätte Anlaß zur Vorsicht geben müssen.

2) Cyanursäure.

In der letzten Veröffentlichung von Fromherz und Mitarbeitern wird als besonders schlagendes Beispiel gegen meine Auffassung die Cyanursäure, $C_3H_3O_3N_3$, ins Feld geführt. Nach Hantzsch geht ihre Trioxoform bei der Salzbildung in das Anion einer Oxyform über, da man sich damals eine Salzbildung nur aus einer OH-Form heraus vorstellte. Diese Ansicht trifft indes, wie wir heute wissen, nicht zu (s. Abschnitt 3). Eine derartige Umlagerung sollte, wie Fromherz in Analogie zu den Verhältnissen bei echten Keto-Enol-Tautomeren und deren Alkalisalzen folgert, eine Veränderung der Absorptionskurve zur Folge haben. Die Verhältnisse bei der Cyanursäure sind in der Tat sehr interessant, liegen aber völlig anders.

Von den Kurven auf S. 1397⁴⁾ können Nr. 5 (*O*-Trimethyl-Äther) und Nr. 6 (*N*-Trimethyl-Äther) außer Betracht bleiben, zumal ihre Kurven nur als mehr orientierend angeführt werden. Wichtiger ist, daß diese beiden Stoffe sich von drei-basischen Säuren $(CN)_3(OCH_3)_3$ bzw. $(CO)_3(NCH_3)_3$ ableiten, während die Cyanurat-Lösungen das Anion einer ein-basischen, höchstens einer zwei-basischen¹⁹⁾ Säure enthalten. Auch die Kurven 3 und 4 scheinen hier minder verwertbar, da eine so schwache Säure, daß sie nicht einmal auf Lackmus wirkt, zum Zurückdrängen dieser minimalen Ionisation nur geringe Mengen einer starken Säure brauchen sollte, nicht aber 7-n. Überchlorsäure, d. h. 829 g Überchlorsäure-monohydrat in 1 l. Hier handelt es sich bereits um Halochromie-Absorption. So bleiben für die Betrachtung die Kurven von Cyanursäure in Wasser und in $n_{/10}$ - bzw. *n*-Natronlauge übrig.

Beide Lösungen weisen sehr ähnliche Kurven auf; die in Lauge — ebenso wie bei Harnsäure — ein wenig weiter nach größeren Wellenlängen (etwa 222 gegen 217) verschoben. Nur die Höhen sind sehr verschieden: in Wasser $\log K = 2.5$, in Lauge 3.75. Beide Kurven werden von Fromherz auf die „Oxy(= Lactim)-Form“ bezogen, wobei wohl das *O*-Cyanurat-Anion gemeint ist²⁰⁾. Die Cyanurat-Kurve bleibt beim Übergange von $n_{/10}$ - zu *n*-Lauge gleich, und wird als Kurve völliger „Salzbildung in Oxyform“ angesehen. Aus den Höchstwerten beider Kurven wird für die wäßrige Lösung ein „Gehalt an Oxy-Form“ von 5.6% berechnet. Nimmt man mit Arndt und Eistert an, daß unter diesem „Gehalt an Oxy-Form“ der Dissoziationsgrad zu verstehen sei, so wäre dieser Wert von 5.6% viel zu hoch für eine derartig schwache Säure: Hantzsch bestimmte bei 25° $K = 0.000018$, d. h. 100-mal schwächer als Essigsäure.

Die Beweisführung von Fromherz beruht ausschließlich auf den Höhenunterschieden der Kurven, die er sämtlich der (vermeintlichen) „OH-Form“

¹⁹⁾ A. Hantzsch, B. **39**, 139 [1906].

²⁰⁾ Die Ausführungen, B. **71**, 1397, Mitte, sind nicht sehr klar. Gesagt wird „Oxy-Form“. Da im Anschlusse von einer Zurückdrängung durch gleichionigen Zusatz (Überchlorsäure) gehandelt wird, ist wohl im wesentlichen Ionisation gemeint. Wenn aber „nichtdissoziierte Oxy-Form“ gemeint wäre, dann müßte Diazomethan auf diese einwirken und ein *O*-Methyl-Derivat liefern, was nicht der Fall ist.

zuordnet. Es ergibt sich aber auf Grund der obigen Tatsachen zwangloser eine andere Auffassung.

Die Theorie besagt über Cyanursäure folgendes: Die drei Wasserstoffe der Cyanursäure sind je durch zwei benachbarte Carbonyle induktiv gelockert. Das macht sich bei der Umsetzung mit Diazomethan geltend, wobei alle drei durch Methyl, das an N tritt, ersetzt werden. Protonbeweglichkeit ist also vorhanden. Aber ein zur Prototropie ausreichender elektromerer Effekt fehlt: die Cyanursäure zeigt auch nicht die geringste Neigung zur Umlagerung.

Gegen diese Auffassung der Cyanursäure selbst besteht seit Hantzsch, dem sich Fromherz anschließt, wohl kein Zweifel. Weiterhin aber wird angenommen, daß bei Salzbildung das Bindungssystem praktisch vollkommen in die Enolat-Struktur umklappe, wobei man an das Entstehen dreier Doppelbindungen im Ringe, also an die Bildung einer Art aromatischen Systems denkt. Fromherz glaubt, diese Anschauung mit der Absorption von Cyanursäure in Wasser gegenüber der in Lauge beweisen zu können. Etwas ab hiervon liegt die Auffassung von Arndt und Eistert, wonach der anionige Rest nach Ablösung des Protons elektromere Umlagerung in Richtung auf die Enolat-Struktur erfahre, und zwar in solchem Ausmaße, daß die Fromherz'schen Absorptionskurven und ihre Interpretation durch Fromherz, die als etwas Gegebenes hingenommen wurden, damit ihre formelmäßige Erklärung fänden. Ich glaube, hiervon abweichen zu dürfen. Ich sehe in der Cyanursäure kein Moment, das die OH-Form oder ihr Anion irgend begünstigen könnte. Gegen die Annahme einer ihr innewohnenden Neigung zur Enolatisation spricht, daß sie nach den Untersuchungen von Hantzsch¹⁹⁾ in Lösung einbasisch, höchstens zweibasisch wirkt. Träte dabei Enolatisation ein, so müßte ein neutrales Salz mit drei symmetrisch liegenden Doppelbindungen im Ringe besonders begünstigt sein und leicht entstehen. Der *O*-Trimethyläther bedeutet mir einen Zwangszustand; er wurde nie unmittelbar aus Cyanursäure erhalten; er ist dem *N*-Trimethyläther gegenüber die labile Form. Weitere Gründe sind im Abschnitte 3 ausgeführt. Nach meiner Auffassung folgt zwar bei Bildung des Anions der Protonabgabe — wie oben — eine Elektromerisierung in Richtung auf die Enolat-Formel; aber sie geht nicht sehr weit, so daß das mesomere Anion praktisch der NH-Form der Cyanursäure sehr nahe liegt. Freie Cyanursäure und ihr Anion sind nach meiner Auffassung in ihrem Feinbau weitgehend gleich. Es wäre etwas rein Formales, wenn man die Cyanursäure als Trioxy-Form mit drei konjugierten Bindungen schreiben wollte, und ihr Anion entsprechend. Es gibt aber keine reale Form, die diesen Formeln entspräche²¹⁾.

Das Ergebnis der Absorptionsmessungen widerspricht dem nicht. Die Kurven in Wasser und in Lauge besitzen die gleiche Lage des Maximums bei etwa 220 μ . Und das wird jetzt verständlich: haben die gelösten Stoffe doch nach meiner Auffassung fast das gleiche Elektronensystem. In Wasser liegt so gut wie ausschließlich der nicht ionisierte Stoff, in Lauge das in der Elektronen-Anordnung nahestehende Anion vor. Über die Höhenunterschiede sei bemerkt, daß auch bei anderen Untersuchungen starke Höhenunterschiede beobachtet wurden; z. B. bei Lösungen von Acetessigeste in

²¹⁾ vergl. dazu H. Biltz, Journ. prakt. Chem. [2] **145**, 89, 91 [1936]; Buch, S. 25, 27.

verschiedenen Lösungsmitteln²²⁾. Ich glaube, man kann weitergehen und in den Absorptionskurven eine starke Unterstützung der hier vorgetragenen Anschauung erblicken.

Was hier für den Einzelfall der Cyanursäure ausgeführt ist, scheint nun von allgemeiner Bedeutung für carbonamid-haltige Verbindungen zu sein, wie im folgenden Abschnitte dargelegt wird.

3) Enolisierung und Aromatisierung bei carbonamid-haltigen Ringen.

Seit langem bestand die Anschauung, daß nur ein am Sauerstoff haftendes, nicht aber ein an Stickstoff oder Kohlenstoff haftendes Proton merklich sauer sein könne. Arndt²³⁾ hat das Irrige dieser Auffassung wiederholt nachgewiesen. Unter Hinzuziehung der Ausführungen der vorhergehenden Kapitel ergibt sich für die Acidität von Carbonamid in Ringsystemen ganz allgemein:

Carbonamid, CO.NH, weist keine wesentliche Acidität auf. Wenn aber zwei CO an einem NH stehen, ist der Wasserstoff gelockert und kann durch Lauge unter Salzbildung abgelöst oder durch Diazomethan an seiner Stelle, also am Stickstoff, in Methyl übergeführt werden. Beispiele sind Hydantoin (IV), das nicht an 1, wohl aber an 3 methyliert wird; ebenso 5-Oxy-hydantoin, Allantoin und andere Substitutionsderivate²⁴⁾. Parabansäure, V, nimmt 2 Methylene an 1 und 3 auf, Harnstoff keines. In keinem Falle erfolgt eine Umlagerung zur „Enolform“ mit N:C.OH.



Eine solche Umlagerung zur „Enolform“²⁵⁾ findet nur dann statt, wenn besondere elektromere Einflüsse das Entstehen der Doppelbindung C:N begünstigen. Das klassische Beispiel ist die Harnsäure. Durch die Doppelbindung 4,5, zu der die Doppelbindung des CO in 6 konjugiert ist, wird im Sechsringe eine Verlängerung der Konjugationskette nach 2,3 begünstigt, so daß sich bei besetzter Stellung 9, an 2 ein Hydroxyl bzw. mit Diazomethan ein Methoxyl bilden kann. Eine allgemeine Isomerisierung aller CO.NH-Gruppen des Sechsringes ist damit nicht verbunden²⁶⁾, denn ein weiteres Methyl tritt nicht an den Sauerstoff von C₆, sondern an den Stickstoff N₁. Vor Harnsäure-Formeln mit aromatischem Sechsring, die immer wieder auftauchen, ist ernstlich zu warnen. Anders im Fünfringe. Hier findet unter dem Einflusse derselben Konjugationsreihe 6.5.4 eine Verlängerung nach 8.9 statt, die mit einer Aromatisierung des Fünfringes verbunden ist. Und da dieses aromatische System begünstigt ist gegenüber der verlängerten Konjugationskette im Sechsring, wird es — soweit

²²⁾ P. Grossmann, Ztschr. physik. Chem. **109**, 331 [1924]

²³⁾ F. Arndt u. C. Martius, A. **499**, 228 [1932].

²⁴⁾ vergl. H. Biltz u. H. Paetzold, A. **433**, 65 [1923]; ferner H. Biltz u. L. Loewe, Journ. prakt. Chem. [2] **141**, 266 [1934].

²⁵⁾ vergl. H. Biltz, Journ. prakt. Chem. [2] **145**, 77 [1936].

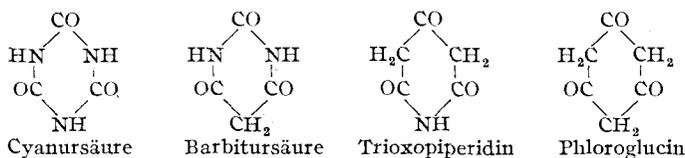
²⁶⁾ H. Biltz, Journ. prakt. Chem. [2] **145**, 89, 91; Buch S. 25, 27.

irgend möglich — sich einstellen. Betont sei aber ausdrücklich, daß Harnsäure und einige vergleichbare Stoffe eine Sonderstellung einnehmen. Eine Bezeichnung der Harnsäure als „Trioxy-purin“ ist etwas rein Formales und wird ihren Eigenschaften nicht gerecht. Besser vermeidet man sie als irreführend. Leider ist die Namensgebung in der Harnsäurechemie dem angeschlossen.

Gleich wie Harnsäure, zumal ihr Fünfring, verhalten sich α -Pyridone und α -Chinolone. Sie enthalten die Gruppe CO.NH in einem Sechsringe. Tautomerisierung zu N:C.OH zeigt sich darin, daß Diazomethan ein Methyl an Sauerstoff erzeugt. Grund für diese Tautomerisierung sind beim α -Pyridon die zwei Doppelbindungen, die eine „Enolisierung“ des Carbonamids fördern. Der Gehalt an Oximino-Form mit N:C.OH wird gering sein, reicht aber zu lebhafter Umsetzung mit Diazomethan aus. Bei den Chinolonen erfolgt die Methylierung viel langsamer oder äußerst langsam, weil bei ihnen der elektromere Einfluß (durch eine Doppelbindung und einen orthokondensierten Benzolring) geringer wirksam ist als zwei Doppelbindungen. Als Beispiele seien genannt: α -Pyridon²⁷⁾, Carbostyryl²⁸⁾, Carbostyryl-carbonsäure-4²⁹⁾, 3-Methoxyl-carbostyryl³⁰⁾. Die Lage der Mesomerie des Elektronensystems in den verschiedenen tautomeren Formen kann hier außer Betracht bleiben.

In diesem Zusammenhange wäre ein erneutes Studium von 4.5-Dimethylglyoxalon³¹⁾ und 4.5-Diphenyl-glyoxalon³²⁾ erwünscht. Beide haben die Doppelbindung 4.5 und entsprechen weitgehend dem Fünfringe der Harnsäure. Es wäre zu prüfen, ob bei Einwirkung von Diazomethan zwei Methyle an N treten, oder nur eines an Stickstoff und ein zweites unter „Enolisierung“ an Sauerstoff.

Eine Gruppe besonders lehrreicher Beispiele sei angefügt. Es handelt sich um die Reihe:



bei der nach und nach die NH durch CH₂ ersetzt sind. Bei keinem dieser Stoffe liegt ein Grund vor, der durch Konjugation eine Doppelbindung C:N begünstigen würde. Eine Enolisierung erfolgt hier nur bei den Stoffen, die die stickstoff-freie Reihe CO.CH₂.CO enthalten, und nur an dieser Stelle zu O:C.CH:C.OH, nicht aber unter Bildung einer Gruppierung N:C.OH. Bei Phloroglucin führt Tautomerisierung bekanntlich zu Trioxybenzol.

²⁷⁾ H. v. Pechmann, B. **28**, 1624 [1895].

²⁸⁾ H. Meyer, Monatsh. Chem. **26**, 1317 [1905]; H. Meyer u. R. Beer, Monatsh. Chem. **34**, 1178 [1913]; Absorptionsmessungen haben bisher nicht zur Klärung geführt, vergl. R. G. Ault, E. L. Hirst u. R. A. Morton, Journ. chem. Soc. London **1935**, 1653; H. Ley (†) u. H. Specker, B. **72**, 196 [1939].

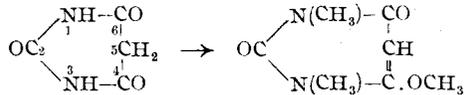
²⁹⁾ H. Meyer, Monatsh. Chem. **26**, 1321 [1905].

³⁰⁾ F. Arndt, B. Eistert u. W. Ender, B. **62**, 50, 56 [1929].

³¹⁾ H. Biltz, B. **40**, 4799 [1907].

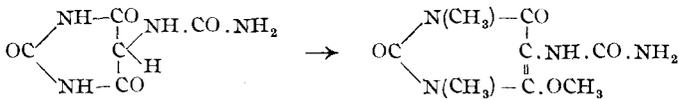
³²⁾ H. Biltz u. C. Stellbaum, A. **339**, 265 [1905]; H. Biltz, A. **368**, 173, Ann. 15 [1909].

Bei Cyanursäure entsteht, wie im Kapitel 2 ausführlich dargelegt wurde, in keinem Falle eine N:C.OH-Gruppe; eine nennenswerte Aromatisierung findet nicht statt. Besonders einleuchtend verhält sich Barbitursäure. Bei ihrer Umsetzung mit Diazomethan treten zwei Methylene an die Stickstoffe, und ein drittes nach 4 oder 6 unter Enolisierung an Sauerstoff einer tautomereren Form³³⁾. Die Methylierung an Stickstoff beweist, daß eine Tautomerisierung im Carbonamid-Teile der Barbitursäure nicht erfolgt; eine solche erfolgt vielmehr ausschließlich in der Kohlenstoff-Kette 4.5.6. Also:



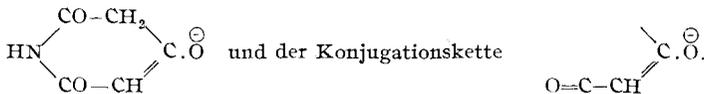
Im Einklange damit steht, daß nur Barbitursäure, 5-Brom-barbitursäure und 5-Äthyl-barbitursäure stark sauer sind, nicht aber 5.5-Dibrom-barbitursäure und 5.5-Diäthyl-barbitursäure, bei welch letzteren sich die Konjugationskette nicht bilden kann. Es muß ausdrücklich betont werden, daß Barbitursäure wirklich keine Neigung aufweist, sich in die N:C.OH-Gruppierung umzulagern, obgleich dies immer wieder aus falschen Analogiegründen behauptet wird.

Ebenso wie bei der Barbitursäure liegen die Verhältnisse bei der Pseudo-harnsäure³⁴⁾:



Ihre Umsetzung mit Diazomethan begründet die hier vorgetragene Anschauung aufs beste: es entsteht das 1.3-Dimethyl-4-methoxyl-Derivat.

Trioxo-piperidin sei angeschlossen. In ihm ist nur noch ein NH zwischen zwei CO vorhanden; im übrigen zwei CH₂ und ein CO. Es liegt eine starke einbasische Säure vor mit dem Anion:



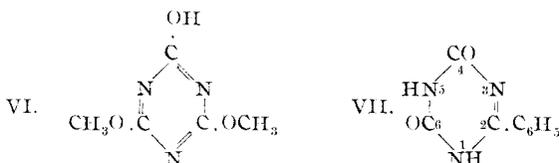
Am Stickstoffe tritt keine irgendwie stärkere Acidität zutage. Reaktionsfähig ist das CO in der Kohlenstoffkette. Es liegen keine Beobachtungen vor, die für das Auftreten zweier konjugierter Doppelbindungen in der Kohlenstoffkette sprächen. Eine Trioxy-pyridin-Formel ist durch nichts gestützt; auch v. Pechmann³⁵⁾ äußerte gegen sie Bedenken. Auf jeden Fall ist ein näheres Studium des Stoffes erwünscht.

³³⁾ H. Biltz u. H. Wittek, B. **54**, 1039 [1921]; J. Herzig, Ztschr. physiol.Chem. **117**, 18 [1921]; vergl. H. Biltz, A. **404**, 186 [1914]; in dieser Abhandlung wurde wohl zuerst klar festgestellt, daß eine Enolisierung in der Gruppe CO.CH₂.CO wesentlich leichter erfolgt als in der Gruppe CO.NH.CO. Weitere Beispiele folgten z. B. in B. **56**, 2482 [1923] und B. **57**, 339 [1924].

³⁴⁾ H. Biltz, A. **404**, 198 [1914]; H. Biltz u. L. Loewe, B. **67**, 1199 [1934].

³⁵⁾ H. N. Stokes u. H. v. Pechmann, B. **19**, 2709—2710 [1886].

Ein weiteres schönes Beispiel für den Einfluß von Doppelbindungen, die im Ringe schon vorhanden sind, verdankt man einer Arbeit von K. H. Slotta und R. Tschesche³⁶⁾. Während Diazomethan die freie Cyanursäure selbst nur am Stickstoffe methyliert, führt sie in den *O*-Dimethyläther der Cyanursäure ein drittes Methyl an Sauerstoff. Diese Umsetzung beweist, daß Dimethyläther-cyanursäure die tautomere Form mit drei C:N-Doppelbindungen und einem Hydroxyle enthält. Der Grund dieser Tautomerie beruht auf den im *O*-Dimethyläther festgelegten zwei Ringdoppelbindungen, die die dritte Doppelbindung durch Konjugationsneigung erzeugen (Formel VI):



Dem reiht sich eine neuere Feststellung von Bloch und Sobotka³⁷⁾ an. 2-Phenyl-4.6-dioxo-tetrahydrotriazin (Formel VII) nimmt bei Einwirkung von Diazomethan 2 Methyl auf; dabei entsteht zu rund $\frac{1}{3}$ unter Methylierung an N die entsprechende 1.5-Dimethyl-Verbindung, und zu rund $\frac{2}{3}$ unter Enolisierung an 4.5 die 1-Methyl-4-methoxyl-Verbindung. Der Grund für diese Enolisierung ist in dem Konjugationsdrange der vorliegenden Doppelbindung 2.3 und in der Lockerung des Protons an 5 durch die beiden benachbarten CO zu sehen; dieser letztere Einfluß fehlt an Stelle 1 in ausreichendem Maße, woraus sich das unterschiedliche Verhalten gegenüber der Dimethyläther-cyanursäure ergibt. Die Stabilisierung des Oktetts von N₁ ist eine geringere, wenn nur ein CO und eine Doppelbindung benachbart sind, als wenn (in der Dimethyläther-cyanursäure) zwei CO daneben stehen.

Diese Zusammenstellung lehrt, daß bei carbonamid-haltigen Ringstoffen von sich aus keine Neigung zur Tautomerisierung des Carbonamids unter Bildung einer Gruppe N:C.OH nachweisbar ist, auch nicht, wenn 2 CO benachbart stehen. Nur in Ausnahmefällen kann unter dem Einflusse bestimmter Bedingungen bei gelockertem Proton eine solche Isomerisierung erfolgen; ohne solche besondere Beeinflussung ist die Aufstellung von Formeln mit N:C.OH unzulässig. Über die Bedingungen zur Enolisierung von Carbonamid in Ringen läßt sich nach den vorliegenden Erfahrungen nunmehr zweierlei aussagen. Einmal müssen wirklich vorhandene „effektive Doppelbindungen“ wie die 4.5-Doppelbindung im Fünfring der Harnsäure vorliegen, nicht aber nur mögliche „potentielle Doppelbindungen“ wie bei der Cyanursäure. Und zweitens erfährt ein Ring-Carbonamid vorwiegend dann Tautomerie, wenn dadurch die letzte Doppelbindung im Ringe entsteht: also wenn ein Fünfring bereits eine Doppelbindung enthält, ein Sechsring aber zwei. Auf die Gliederzahl des

³⁶⁾ B. 60, 303 [1927].

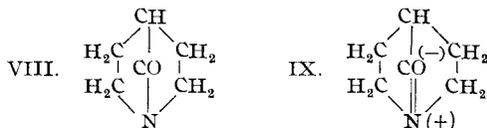
³⁷⁾ E. Bloch u. H. Sobotka, Journ. Amer. chem. Soc. 60, 1656 [1938].

Ringes kommt es dabei weniger an, wenschon im Fünfringe ein etwas größeres Streben zur Enolisierung als im Sechsringe zu erkennen ist. Die Tautomerie an 2.3 der Harnsäure wird zweifellos durch die Kette zweier konjugierter Doppelbindungen an 4.5.6 veranlaßt; eine Aromatisierung des Sechsringes ist, wie gesagt, damit nicht verbunden.

Bei den Beispielen dieses Abschnittes 3 war im wesentlichen von der Tautomerie der freien Verbindungen die Rede. Nun ist es zweifelsfrei, daß man ganz allgemein aus dem Vorhandensein oder Fehlen einer Neigung zur Tautomerie der freien Verbindungen nicht auf die Größe der Elektromerisierungs-Tendenz ihres Anions schließen darf, und umgekehrt. Mit anderen Worten: die Lage der Tautomerie einer freien Verbindung und die Lage der Mesomerie in ihrem Anion sind nicht zwangläufig miteinander gekoppelt. So fehlt z. B. beim freien Malonester jede Neigung zur Tautomerie³⁸⁾, während das Anion des Natrium-Malonesters weitgehend der Enolat-Grenzformel entspricht. Bei der Carbonamid-Gruppe fehlt die Koppelung zwischen Protomerie und Elektromerie bereits in der freien (d. h. protontragenden) Verbindung, da sich die Elektromerisierungs-Tendenz hier auch ohne Prototropie durch bloße Bindungsverschiebung in Richtung auf die zwitterionige Formel befriedigen kann³⁹⁾. Gerade dies hat aber zur Folge, daß die Lage der mesomeren „Energie-Mulde“⁴⁰⁾ in dem nach Ablösung des Protons verbleibenden Anion sich von der schon vorher in der freien Verbindung vorliegenden nicht mehr erheblich unterscheidet. Ist diese Tendenz zur Bindungsverschiebung in der NH.CO-Gruppe durch besondere Faktoren, wie oben in der Harnsäure, stark erhöht, so verrät sich dies auch durch teilweise Prototropie der freien Verbindung, d. h. Enolisierung zur N:C.OH-Gruppe, nachweisbar durch Bildung von OCH₃ mit Diazomethan. In den meisten Fällen dagegen ist die Elektromerisierungs-Tendenz hierfür zu gering; und dann liegt auch im Anion die Energiemulde weitgehend zugunsten der Grenzformel mit dem Ladungssitze am N. Dies ist namentlich bei der Gruppe [CO.N.CO] (z. B. Anion der Cyanursäure) verständlich, weil der schon an sich elektronenaffine Stickstoff durch die Nach-

³⁸⁾ F. Arndt u. C. Martius, A. **499**, 262 [1932].

³⁹⁾ Daß auch sonst eine gewisse Verschiebung des Elektronensystems in Richtung auf die zwitterionige Formel mit C:N-Doppelbindung statthat, läßt sich — worauf ich freundlichst aufmerksam gemacht wurde — aus der Nichtexistenz einer tricyclischen Verbindung VIII erblicken, die das innere Lactam der wohlbekannten Piperidin-carbonsäure-(4) wäre. Denn die zwitterionige Grenzformel der Mesomerie wäre Formel IX;



und eine solche Verbindung wäre — worauf R. Lukeš (C. **1939** I, 370) hinwies — nach der Bredtschen Regel nicht existenzfähig.

⁴⁰⁾ B. Eistert, Tautomerie und Mesomerie, Stuttgart, 1938, S. 63.

barschaft zweier CO ein besonders stabiles Oktett bekommt, wodurch die Bindungsverschiebung (die ja wohl gelockerte Elektronen erfordert) erschwert wird. All dies erklärt meines Erachtens zur Genüge, daß sowohl Cyanursäure wie Harnsäure je in wäßriger und in alkalischer Lösung praktisch bei gleichen Wellenlängen absorbieren.

Die Erfahrungen, über die im Vorstehenden berichtet wurde, sind lehrreich für die Anwendbarkeit der Absorptionsmethode⁴¹⁾ auf Konstitutionsbestimmungen. Sie mahnen zur Vorsicht, worauf ich schon am Schluß meines vorhergehenden Aufsatzes³⁾ deutlich, wenn auch mit Zurückhaltung hingewiesen hatte. Man kann verstehen, daß derjenige, der solche Messungen mit größter Sorgfalt ausführt, ihnen vielleicht mehr zutraut, als berechtigt ist. Aber die Technik der Messung entscheidet nicht.

Ein Mangel der Absorptionsmethode ist zweifellos, daß die theoretischen Beziehungen zwischen den optischen Effekten und den konstitutionellen Faktoren nicht klar sind. Auch scheinen sie kompliziert zu sein; in den Kurven lagert sich ersichtlich vielerlei übereinander. Dazu kommt, daß das Material an systematischen Untersuchungen gering ist; man vergleiche die weit über ein halbes Jahrhundert ausgedehnte Bearbeitung der Refraktionsmethode durch Landolt, Brühl, v. Auwers und andere, durch die schließlich eine weitgehend brauchbare Untersuchungsmethode geschaffen wurde. So erklären sich die Mißerfolge im Falle der carbonamid-haltigen Ringstoffe: es hatten sich falsche Formulierungen für Urate und Cyanurate ergeben, indem bei dem Urat-Anion eine Lokalisierung der Ladung am Stickstoff, bei dem Cyanurat-Anion am Sauerstoff angenommen wurde, während es gerade umgekehrt ist. Um so mehr ist eine eingehende Berücksichtigung aller Feststellungen der Forschung vonnöten; ein Eingehen auf die Literatur ausdrücklich abzulehnen⁴⁾ ist bequem, aber nicht förderlich.

Es liegt mir fern, über die Absorptionsmethode trotz ihrer gelegentlichen Überschätzung ein abfälliges Urteil zu fällen. Aber verlangen muß der Chemiker, daß bei Anwendung physiko-chemischer Methoden auf chemische Probleme größte Vorsicht und Umsicht angewendet wird, um die Methoden nicht zu diskreditieren und nicht bei Fernerstehenden Zweifel über klargelegte Verhältnisse zu wecken, wie ich letzthin schon ausführte. Diese Mahnung sei wiederholt.

⁴¹⁾ Ein Versagen der Absorptionsmethode bei carbonamid-haltigen Stoffen wurde — im Anschlusse an frühere Arbeiten — neuerdings in vorsichtig abwägender Arbeit auf Grund von Messungen von H. Ley (†) u. H. Specker, B. **72**, 192 [1939], festgestellt. Zu den gleichen Folgerungen kamen auch Mme. Ramart-Lucas u. M. Grunfeld, Bull. Soc. chim. France [5] **4**, 478 [1938].