

Kationen-katalysierte Reaktionen von Carbonsäureamiden.

Von

Dieter Klamann.

Aus dem Institut für organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Wien.

(Eingelangt am 25. Juni 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Bei der Einwirkung von Salzen primärer und sekundärer Basen auf Amide aliphatischer und aromatischer Mono- und Dicarbonsäuren in Wasserabwesenheit tritt Umamidierung ein, während die Salze tertiärer Basen bei Säureaniliden geringfügige Umlagerung zu den betreffenden Aminophenylketonen bewirken können. Bei Wasseranwesenheit erfolgt in allen Fällen Verseifung.

Der Reaktionsverlauf ist ähnlich wie bei Sulfamiden durch Anlagerung eines Kations und anschließende Acyl-Kationabspaltung zu erklären; Wasser lagert sich vor der Zerfallsreaktion an und führt so zu einem reinen Verseifungsmechanismus.

Besonderes Interesse verdient eine beobachtete Alkylabspaltung bei Einwirkung von Aminsalzen auf N-Alkylanilide.

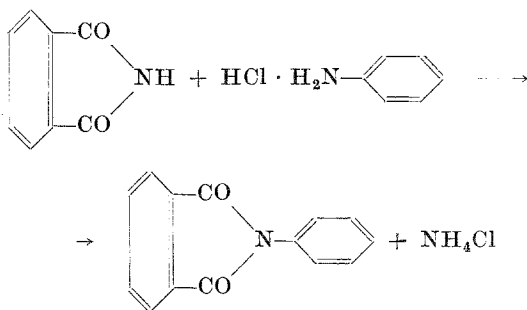
Im Anschluß an Untersuchungen über die Reaktionsweise von Salzen organischer Basen mit Carbon- und Sulfosäureestern¹ und mit Sulfamiden² wurden die Umsetzungen von Carbonsäureamiden mit diesen Salzen studiert, da auch hierbei Umamidierungen, Umlagerungen und bei Wasseranwesenheit Zerlegung in die Komponenten zu erwarten waren.

Nachdem festgestellt werden konnte, daß die von *O. Wallach*³ beobachtete Amidinbildung aus Säureamid und Aminsalz unter den eingehaltenen Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen nur sehr gering ist, wurden verschiedene Amide aliphatischer und aromatischer Mono- und Dicarbonsäuren unter den üblichen Bedingungen^{1, 2} bei Temperaturen oberhalb der Schmelzpunkte der Gemische umgesetzt.

¹ *D. Klamann*, Mh. Chem. **83**, 1398 (1952); Ann. Chem. **583**, Heft 1 (1953).

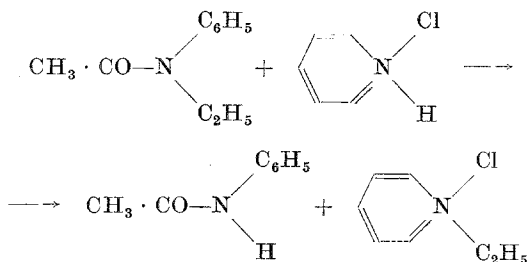
² *D. Klamann* und *G. Hofbauer*, Ann. Chem. **581**, 182 (1953).

³ Ber. dtsh. chem. Ges. **15**, 208 (1882).



Benzamid, Phthalimid und N-Äthylacetanilid reagierten mit Anilinhydrochlorid unter Bildung der entsprechenden Anilide in ausgezeichneter Ausbeute. Durch Diäthylaminchlorhydrat dagegen konnte N-Äthylacetanilid nur zu einem sehr geringen Maße in das aliphatische Säureamid übergeführt werden, wodurch wiederum die krassen Unterschiede in der Wirksamkeit der Aminsalze in Erscheinung traten⁴. Interessanterweise bildeten sich bei diesem Versuch jedoch beträchtliche Mengen Acetanilid, so daß offenbar Abspaltung des Äthylrestes vom Säureamid-Stickstoff eingetreten ist, eine Erscheinung, die kürzlich auch bei eigenen Umsetzungen von Carbonsäureestern mit Aminsalzen beobachtet worden ist und auf eine ähnliche Reaktion zurückgeführt wurde¹.

In Anbetracht dieser Alkylabspaltung wurde eine entsprechende Umsetzung des N-Äthylacetanilids mit dem kationisch stark wirksamen Pyridinhydrochlorid⁴ durchgeführt. Tatsächlich konnte neben geringen Mengen der möglichen Amino-acetophenone, die nach dem gleichen Mechanismus wie die Aminophenylsulfone aus den Sulfaniliden² entstanden sind und deshalb nicht näher untersucht wurden, praktisch reines Acetanilid in guter Ausbeute isoliert werden, während das als Salz eingesetzte Pyridin in das N-Äthylpyridiniumsalz übergeführt wurde.



Untersuchungen über den Mechanismus und die allgemeine Gültigkeit dieser interessanten Spaltreaktion durch Aminsalze sind derzeit im Gange⁵.

⁴ D. Klamann, Mh. Chem. 84, 814 (1953).

⁵ Diplomarbeit E. Schaffer, Technische Hochschule Wien (1953).

Wir hoffen, durch diese Arbeiten einerseits ein präparativ günstiges Verfahren zur Abspaltung von Alkylresten vom Stickstoff und andererseits eine einfache Analysenmethode zur Bestimmung solcher Alkylreste zu ermöglichen.

Bei Anwesenheit von Wasser bewirkten alle Aminalsalze Zerlegung der Säureamide in ihre Komponenten; wie bei den Sulfamiden^{2, 6} erwies sich auch hier das Anilid wieder als besonders stabil. Bezüglich ihrer Verseifbarkeit ähneln die Amide den Carbonsäurephenolestern¹. Auch bei der Verseifung der Säureamide trat mit Pyridinhydrochlorid als spaltendem Agens geringe Alkylabspaltung auf.

Über eine neue Arbeitsweise zur völligen Entwässerung von Pyridin wird im experimentellen Teil berichtet.

Diskussion.

Die *Reaktionsweise* der Carbonsäureamide mit Aminalsalzen entspricht vollkommen derjenigen der Sulfamide² und auch die kürzlich ermittelten Gesetzmäßigkeiten der *Haftfestigkeit* der SO₂-N-Bindung dieser Verbindungen^{2, 4} dürften sich mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Bindungsfestigkeit zwischen Carbonylgruppe und Stickstoff der Säureamide übertragen lassen.

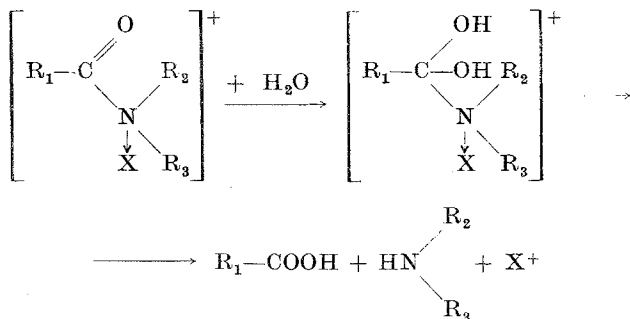
Als *Reaktionsmechanismus* der Umamidierung, Umlagerung und Verseifung von Carbonsäureamiden durch Salze organischer Basen ist der gleiche wie der für Sulfamide und Ester aufgestellte anzunehmen^{1, 2}. Die beiden erstgenannten Reaktionen sind somit in dem von uns dargelegten Sinne als „Spaltungen“ aufzufassen⁶ und erhärten das für die *Friessche* Verschiebung angenommene Schema¹. Ein Mechanismus mit einer primären Einwirkung etwaig durch thermische Dissoziation aus den Salzen gebildeter freier Amine kann auf Grund der früheren Untersuchungen eindeutig ausgeschlossen werden^{1, 2}. Als Primärreaktion kommt nur eine Kationenanlagerung in Betracht. Auf Grund der beobachteten Alkylabspaltung bei Säureaniliden ist eine Anlagerung des Kations an den Amidstickstoff wahrscheinlicher als eine solche an den Carbonylsauerstoff¹.

Die bei der Einwirkung von Halogenwasserstoffsäuren auf wasserfreies Acetamid beobachtete Bildung von Diacetamid und Ammoniumhalogenid⁷ deutet im Verein mit den hier berichteten Ergebnissen darauf hin, daß bei Carbonsäureamiden eine „Spaltung“ unter Loslösung eines Acylkations — zum Unterschied von den Sulfamiden — nur bei Wasserabwesenheit eintritt. Bei Wasseranwesenheit wird vor der Ablösung des Acylrestes offenbar ebenso wie bei den Carbonsäurephenylestern¹ ein

⁶ D. Klamann und G. Hofbauer, Mh. Chem. 84, 62 (1953).

⁷ J. L. E. Erickson, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 2665 (1926). — H. O. Nicholas und J. L. E. Erickson, J. Amer. Chem. Soc. 48, 2174 (1926).

Molekül Wasser angelagert, wodurch es zu einer reinen „Verseifung“ kommt.



Experimenteller Teil.⁸

Umamidierung mit Salzen primärer und sekundärer Basen.

Acetanilid: 8,15 g N-Äthylacetanilid (0,05 Mol; Schmp. 54°) und 13 g Anilin.HCl (0,1 Mol) wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 5 Stdn. auf 200 bis 210° erhitzt, erkalten gelassen und mit Wasser und HCl versetzt. Nach 12stündigem Stehen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert, gewaschen und getrocknet: 4,52 g Acetanilid (67% d. Th.; Schmp. 114°, aus heißem Wasser).

Das Filtrat wurde alkalisch wasserdampfdestilliert, das Destillat mit NaOH versetzt und ausgeäthert, der Äther gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und abgedampft. Der Rückstand (9,1 g; n_D²⁰: 1,5675) wurde mit p-Toluolsulfochlorid und Pyridin behandelt, das überschüssige Sulfochlorid durch allmähliche Zugabe von Wasser verseift, schließlich mit HCl angesäuert und die abgeschiedenen Sulfanilide in Äther gelöst. Nach erschöpfendem Ausschütteln mit NaOH nach *D. Klamann* und Mitarbeiter⁹ konnten aus dem Äther 12,4 g N-Äthyl-p-toluolsulfanilid (90,2% d. Th.; Schmp. 87 bis 88°) und aus der NaOH durch Ansäuern 9,4 g p-Toluolsulfanilid (38% d. Einsatzes; Schmp. 103°) erhalten werden.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation schied bei 8stündigem Stehen weitere 0,8 g Acetanilid (Schmp. 114°) aus, sodaß die Gesamtausbeute 78,8% d. Th. betrug.

N,N'-Diphenyl-acetamidin: 6,75 g Acetanilid und 6,75 g Anilin.HCl wurden 4 Stdn. auf 195° erhitzt, kalt mit Wasser und verd. HCl versetzt und schließlich filtriert: 5,6 g Acetanilid wurden rückgewonnen (83% d. Einsatzes). Die filtrierte Lösung wurde mit NH₃ im geringen Überschuß versetzt und schied nach 12 Stdn. Stehen 0,1 g N,N'-Diphenyl-acetamidin aus (0,95% d. Th.; Schmp. 131 bis 132°).

Benzanilid: 6,05 g Benzamid (0,05 Mol) und 13 g Anilin.HCl wurden wie oben 2 Stdn. auf 200° erhitzt und analog aufgearbeitet. Neben 0,1 g Benzoesäure (1,85% d. Th.; Schmp. 121°) wurden 8,05 g Benzanilid erhalten

⁸ Ausbeuteangaben beziehen sich auf eingesetzte Säureamide. Sämtl. Schmp. wurden mit dem Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* ausgeführt.

⁹ *D. Klamann, G. Hofbauer und F. Drahowzal, Mh. Chem. 83, 870 (1952).*

(81,7% d. Th.; Schmp. 161°). 5,3 g des als Salz eingesetzten Anilins wurden rückgewonnen (57% d. Einsatzes).

Phthalanil: 7,35 g Phthalimid (0,05 Mol) und 13 g Anilin.HCl wurden 4 Stdn. auf 210° erhitzt. Nach Zugabe von Wasser und verd. HCl, Filtrieren und Trocknen wurden 10,75 g Phthalanil isoliert (96,5% d. Th.; Schmp. 207°), die durch Erhitzen mit NaOH in Phthalanilsäure übergeführt werden konnten (Schmp. 167°).

Umsetzung von N-Äthylacetanilid mit Diäthylamin.HCl: 8,15 g N-Äthylacetanilid (0,05 Mol) und 11 g Diäthylamin.HCl (0,1 Mol) wurden 6 Stdn. auf 200 bis 210° erhitzt, wie üblich mit Wasser und wenig HCl versetzt, nach dem Lösen ammoniakalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Abtreiben des Äthers wurden 7,0 g Substanz gewonnen, die teilweise kristallisierten. Die festen Anteile wurden abgetrennt, mit Äther gewaschen und aus heißem Wasser umkristallisiert: 0,3 g Acetanilid; Schmp. 114°; Misch-Schmp. mit reinem Acetanilid: 114°.

Die wäßr. Lösung des Reaktionsgemisches wurde mit NaOH versetzt und abermals ausgeäthert. Der Äther enthielt 1,0 g krist. Substanz, die ebenfalls 0,1 g Acetanilid (Schmp.: 113 bis 114°) enthielt.

Die vom Acetanilid weitgehend befreiten organischen Anteile wurden durch 8stündiges Kochen mit konz. HCl verseift und dann alkalisch mit Wasserdampf destilliert; die Basen wurden in verd. HCl aufgefangen und schließlich mit Hilfe von p-Toluolsulfochlorid und NaOH in die p-Toluolsulfonylderivate übergeführt. Neben N-Diäthyl- und N-Äthylphenyl-p-toluolsulfamid ließ sich eindeutig p-Toluolsulfanilid erhalten (Schmp. 103°), das durch Lösen in NaOH von den beiden anderen Sulfamiden getrennt wurde^{9a}. Die Sulfonylderivate der sekundären Amine wurden durch reduktive Spaltung getrennt^{9a}). Etwa 4% d. Th. an Diäthylacetamid sind demnach bei obiger Reaktion durch Umamidierung entstanden.

Zur Reinheitsprüfung des verwendeten N-Äthylacetanilids (Schmp. 54°) wurden 16,3 g mit 50 cem konz. HCl 10 Stdn. gekocht, mit NaOH versetzt und wasserdampfdestilliert. Die isolierte Base wurde in Pyridin gelöst und mit p-Toluolsulfochlorid in die Tosylverbindung übergeführt: 27,2 g; 98,9% d. Th.; Schmp. 87 bis 88°. Durch Ausziehen der ätherischen Lösung des Sulfamids mit NaOH konnte keine Spur von Sulfanilid gewonnen werden.

Verseifung durch Salze organischer Basen.

Acetanilid: 6,75 g Acetanilid (0,05 Mol), 8,1 g Äthylamin.HCl und 1 g Wasser wurden unter Rückfluß 5 Stdn. auf 160 bis 190° erhitzt. Bei üblicher Aufarbeitung wurden 5,0 g (74% d. Einsatzes) Acetanilid wiedergewonnen und 0,94 g Anilin erhalten (n_D^{21} : 1,5862; 20,8% d. Th.).

N-Äthylacetanilid: 8,15 g N-Äthylacetanilid (0,05 Mol), 8,1 g Äthylamin.HCl und 1 g Wasser wurden 5 Stdn. auf 160 bis 190° erhitzt. 2,9 g Äthylamin (48% d. Th.; Sdp.₁₂: 86 bis 87°; n_D^{20} : 1,5549) und 4,0 g unverändertes Äthylacetanilid (48,8% d. Einsatzes; Schmp. 53 bis 54°) wurden isoliert.

8,15 g Äthylacetanilid, 12 g Pyridin.HCl und 2 g Wasser wurden 5 Stdn. auf 170 bis 190° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, Überführung der Amine in die p-Toluol-sulfonylderivate und Trennung derselben mit NaOH wurden 10,7 g N-Äthyl-p-toluolsulfanilid (77,8% d. Th.;

^{9a} Über diese Methode wird demnächst berichtet.

Schmp. 87 bis 88°) und 1,3 g p-Toluolsulfanilid (10,5% d. Th.; Schmp. 103°) isoliert.

Reaktion von N-Äthylacetanilid mit Pyridin.HCl.

8,15 g N-Äthylacetanilid (0,05 Mol; Schmp. 54°; Reinheitsprüfung vergleiche oben) und 12 g Pyridin.HCl wurden 11 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß auf 200° erhitzt, nach Erkalten mit Wasser und etwas verd. HCl versetzt und dann ausgeäthert. Der Äther enthielt 4,9 g Acetanilid (72,6% d. Th.; Schmp. des Rohproduktes 105 bis 110°, nach Umkrist. aus Wasser 113,5°; Misch-Schmp. 113,5 bis 114°).

Die wäßr. Phase wurde alkalisch wasserdampfdestilliert und das Destillat ausgeäthert. Aus dem Äther konnten 0,15 g einer zähflüssigen Substanz isoliert werden, aus denen sich ein Semikarbazon gewinnen ließ, das jedoch ebenfalls nicht kristallisierte. Es ist anzunehmen, daß es sich um ein Gemisch von o- und p-N-Äthylamino-acetophenon handelt, das in Anbetracht der beobachteten Alkylabspaltung eventuell auch die alkylfreien Verbindungen enthält und daher nicht weiter untersucht wurde.

In dem wäßr. alkal. Destillationsrückstand konnte nach Ansäuern das gebildete N-Äthylpyridiniumsalz als Pikrat (Schmp. 90°) und Chloroplatinat nachgewiesen werden.

Entwässerung von Pyridin: Für eine große Anzahl von Reaktionen, u. a. auch für die Herstellung von Pyridin.HCl wird völlig wasserfreies Pyridin benötigt. Fußend auf der vor einiger Zeit berichteten quantitativen Reaktion von Säurechloriden mit wasserhaltigem Pyridin¹⁰ wurde eine einfache Entwässerungsmethode für diese Base erprobt, die zweifellos verbreitet anwendbar ist und daher an dieser Stelle kurz berichtet werden soll.

Das vollständig zu entwässernde, durch Destillation bzw. Versetzen mit KOH von größeren Wassermengen befreite Pyridin wird in einem Destillierkolben mit einem Überschuß an Benzol- oder p-Toluolsulfochlorid versetzt (bis zur Beendigung des Erwärmens beim Sulfochloridzusatz) und dann direkt aus dem Kolben das wasserfreie Pyridin abdestilliert. Es hinterbleibt neben etwas überschüssigem Sulfochlorid salz- und sulfosaures Pyridin.

Diese Arbeitsweise hat sich in zahlreichen Fällen ausgezeichnet bewährt und besitzt z. B. gegenüber der unangenehmen Filtration mit BaO versetzten Pyridins gewisse Vorteile.

¹⁰ D. Klamann, Österr. Chem. Ztg. 54, 172 (1953). — Vgl. auch F. Drahowzal und D. Klamann, Mh. Chem. 82, 470 (1951). — D. Klamann und F. Drahowzal, Mh. Chem. 83, 465, 468 (1952). — D. Klamann, Mh. Chem. 83, 719 (1952).