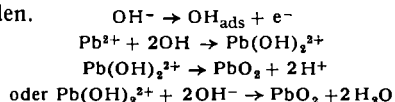
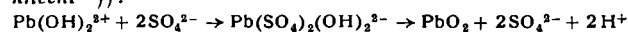


Das durch Reduktion gebildete Blei durchsetzt bald das gesamte Massefeld, so daß die Formation ziemlich gleichförmig unter Bildung von schwammigem Blei in der Masse verläuft. Bei der positiven Elektrode wird im Innern der Platte vorwiegend die α -Modifikation des PbO_2 , an der Außenseite nur die β -Modifikation gebildet.

Der Übergang vom roten PbO in α - PbO_2 läßt sich, wie aus der engen Verwandtschaft der Kristallstrukturen folgt, im Sinne von *Feitknecht*¹⁵⁾ als topochemische Reaktion ohne Änderung der Raumerfüllung deuten; als Primärprozeß kann angenommen werden, daß die OH^- -Ionen entladen, diese dann im Gitter eingebaut und durch Abgabe von Protonen bzw. Reaktion mit OH^- -Ionen als PbO_2 stabilisiert werden.



Im Gegensatz zu dieser Reaktion tritt beim Übergang von PbSO_4 zu β - PbO_2 eine erhebliche Volumenänderung ein: eine topochemische Erklärung für den Reaktionsverlauf scheint nicht möglich. Eine über die Lösung führende Reaktion könnte folgendermaßen formuliert werden (*Feitknecht*¹⁵⁾):



Die Formation der positiven Elektrode erfordert erheblichen Stromaufwand, da neben der Reaktion der aktiven Masse Sauerstoff entwickelt wird. Die Überspannung dieses

Sauerstoffs ist an den beiden PbO_2 -Modifikationen verschieden. Für beide Fälle kann der Zusammenhang zwischen Stromdichte und Überspannung durch eine *Tafel*-Gleichung wiedergegeben werden, doch beträgt die Neigung der Geraden im Falle des α - PbO_2 51 mV, beim β - PbO_2 121 mV für jede Zehnerpotenz der Stromdichte¹⁶⁾. Diese Daten sind verträglich mit der Auffassung, daß bei einem Durchtrittsfaktor von $1/2$ im ersten Falle für O_2 -Entwicklung ein einwertiges, im zweiten Falle dagegen ein zweiwertiges Ion entladen wird.

Der normale Ladevorgang verläuft insofern anders, als nicht die Oxyde oder basischen Sulfate, sondern das neutrale Bleisulfat oxydiert wird. Auch nach mehreren hundert Ladezyklen ist im Innern der positiven Platte stets noch die α -Form des PbO_2 vorhanden. Diese wird entweder wiedergebildet, weil Kristallkeime zurückgeblieben sind und der Energieinhalt der beiden Formen nicht sehr verschieden ist, oder weil auch beim normalen Ladeprozeß im Innern die Bedingung für das Entstehen dieser Modifikation erfüllt ist.

Wir haben hier nur die chemische Seite der Probleme behandelt. Es sei aber darauf hingewiesen, daß auch andere Faktoren, wie Porengröße und -verteilung, Adsorption, Leitfähigkeit, wirkliche Oberfläche u. a., die Eigenschaften der Elektroden bestimmen können. Für die Eigenschaften der vollständigen Zellen müssen weiter konstruktive Momente und Fragen, die den Elektrolyten sowie die Separatoren betreffen, beachtet werden.

Eingegangen am 21. November 1960 [A 113]

¹⁵⁾ P. Rütschi u. B. D. Cahan, J. elektrochem. Soc. 105, 369 [1958].

Konstitution und Bildung der Arylsulfonyl-Derivate von Aminoheterocyclen^{*)}

Von Dr. H. DORN, Prof. Dr. G. HILGETAG und Prof. Dr. A. RIECHE

Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

Es wird eine zusammenfassende Darstellung der Arylsulfonierung von α -Amino-N-Heterocyclen gegeben. Konstitution, chemisches Verhalten und Bildungsmechanismus einer Reihe von Mono- und Diarylsulfonyl-Verbindungen werden eindeutig festgelegt, bisherige Unklarheiten bereinigt. Die von den Amino-heterocyclen abhängenden Konstitutionen und die unterschiedlichen Reaktionsfähigkeiten der Amino-heterocyclen werden durch eine Diskussion der Tautomerie der α -Amino-N-Heterocyclen und ihrer Monoarylsulfonyl-Derivate begründet. IR- und UV-Spektroskopie sowie der Mechanismus der Umamidierung von Diarylsulfonyl-Derivaten werden abgehandelt. Die untersuchten Verbindungen sind z.T. als Sulfonamid-Zwischenprodukte technisch wichtig.

1. Einleitung
2. Konstitution und chemisches Verhalten der Monoarylsulfonyl-Derivate
 - 2.1 Monoarylsulfonyl-Derivate mit ArSO_2 am exocyclischen N
 - 2.2 Monoarylsulfonyl-Derivate mit ArSO_2 am endocyclischen N
3. Konstitution und chemisches Verhalten der Diarylsulfonyl-Derivate
 - 3.1 Technische Bedeutung und Chemie der Diarylsulfonyl-Derivate
 - 3.2 Gemischte Diarylsulfonyl-Derivate zur Konstitutionsbestimmung
 - 3.3 Konstitutionsbestimmung mit IR-Spektren

4. Zusammenhang zwischen Struktur der Amine, Bildungsmechanismus und Konstitution ihrer Arylsulfonyl-Derivate

4.1 Primärreaktionen der Arylsulfonierung

- a) Nucleophiler Charakter des cyclischen Amidinsystems
- b) Addition von ArSO_2 an den endocyclischen N (a_1) oder exocyclischen N (b_1)
- c) Tautomerie und Elektronenverteilung der Aminoheterocyclen und ihrer Monoarylsulfonyl-Derivate

4.2 Sekundärreaktionen der Arylsulfonierung

- a) Von a_1 ausgehende Sekundärreaktionen
- b) Von b_1 ausgehende Sekundärreaktionen
- c) Umamidierung der Diarylsulfonyl-Derivate

1. Einleitung

Als Arzneimittel zur Bekämpfung bakterieller Infektionen sind heterocyclisch N^1 -substituierte Sulfonamide auch im Zeitalter der Antibiotica von großer Bedeutung. Obwohl schon vor 22 Jahren die ersten Patente^{1,2)} ange-

meldet wurden, ist die Entwicklung bis heute nicht abgeschlossen. Die zahlreichen chemischen Arbeiten über heterocyclisch N^1 -substituierte Sulfonamide haben als wichtigste Ziele die Synthese weiterer Vertreter mit neuen pharmakologischen Eigenschaften sowie die Auffindung besserer oder patentumgehender Herstellungsverfahren. Das große medizinische und ökonomische Interesse an diesen Sulfonamiden erweiterte unsere Kenntnisse über die Chemie der Heterocyclen und der Sulfonsäureamide. Die Zahl der grundlegenden chemischen Arbeiten ist im Ver-

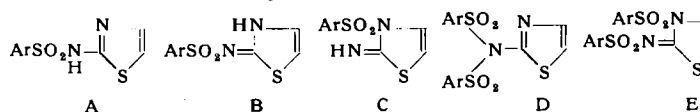
^{*)} Erweiterte Fassung zweier Vorträge: 15. 10. 1959, Symposium für Arzneimittelsynthesen, Weimar (H. Dorn) und 3. 12. 1960, Kolloquium der Chemischen Institute der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin (H. Dorn).

¹⁾ May u. Baker, E. P. 512 145 (1937/39); Chem. Zbl. 1940, I, 2504.

²⁾ Ciba, F. P. 848 175 (1938/39); Chem. Zbl. 1940, I, 3178; Chem. Abstr. 35, 5512 [1941].

gleich zu den Arbeiten mit praktischer Zielsetzung gering. Sie enthalten, soweit sie sich mit der Konstitution und dem Bildungsmechanismus der Arylsulfonyl-Derivate von Amino-heterocyclen beschäftigen, nicht selten Widersprüche und Unklarheiten. Wir stellten uns die Aufgabe, diese zum Nutzen der angewandten und der Grundlagenforschung soweit wie möglich zu beseitigen.

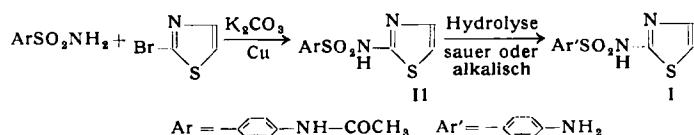
Mit Ausnahme von 3-(p-Aminobenzolsulfonyl)-amino-2-phenyl-pyrazol (Orisul®)³⁾ und 5-(p-Aminobenzolsulfonyl)-amino-3,4-dimethyl-isoxazol (Gantrisin®)⁴⁾ enthalten alle praktisch bedeutsamen heterocyclisch N¹-substituierten Sulfonamide einen am Ringstickstoffatom (endocyclisches N) unsubstituierten α -Amino-N-Heterocyclus. Dieser kann, wie man seit den klassischen Untersuchungen *Tschitschibabins* über 2-Aminopyridin und *Hantzschs* über 2-Aminothiazol weiß, so reagieren, als ob er in zwei tautomeren Formen existiert. Daher sind folgende, am Beispiel des 2-Aminothiazols gezeigte N-Arylsulfonyl-Derivate zu erwarten, wenn man entsprechend der am häufigsten angewendeten Sulfonamidsynthese einen α -Amino-N-Heterocyclus mit einem Arylsulfohalogenid umsetzt:



2. Konstitution und chemisches Verhalten der Monoarylsulfonyl-Derivate

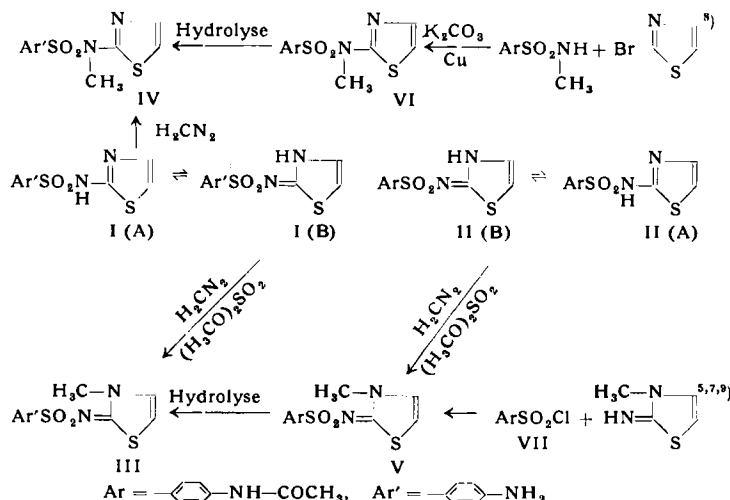
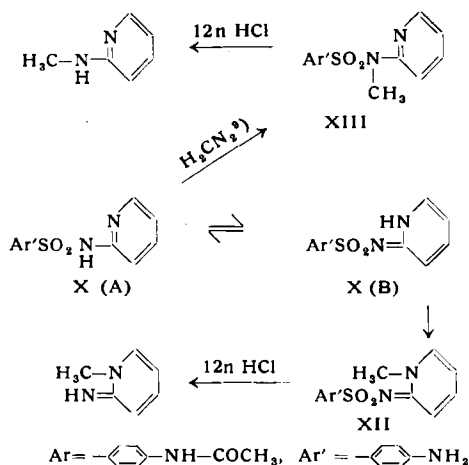
2.1 Monoarylsulfonyl-Derivate mit ArSO_2 am exocyclischen N

Für Sulfathiazol (I) ist auf Grund der Synthese von Acetylsulfathiazol (II) nach der *Ullmann-Methode*^{5,6)} die



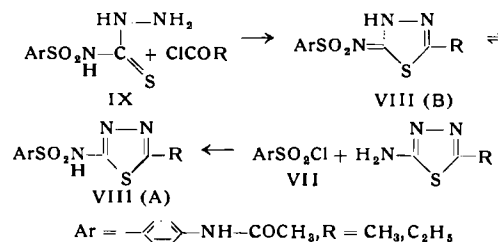
Formulierung C auszuschließen. Die Konstitutionsaufklärung der Alkylierungsprodukte von I bestätigte dies und trug zur Entscheidung darüber bei, ob I in der tautomeren Form A oder B vorliegt (vgl. 4.1c).

Da aus I und II zunächst nur die am endocyclischen N methylierten Derivate III und V erhalten wurden^{5,7)}, schloß man, daß I und II vorwiegend in der Form B existieren. Aus I und Diazome-

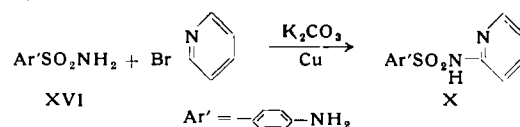


than entsteht aber neben III das am exocyclischen N methylierte IV^{9,10)}; III: IV = 30:70⁹⁾ bzw. 45:55¹⁰⁾. Aus letzterem wurde auf das Verhältnis B:A in I geschlossen, was nicht erlaubt ist.

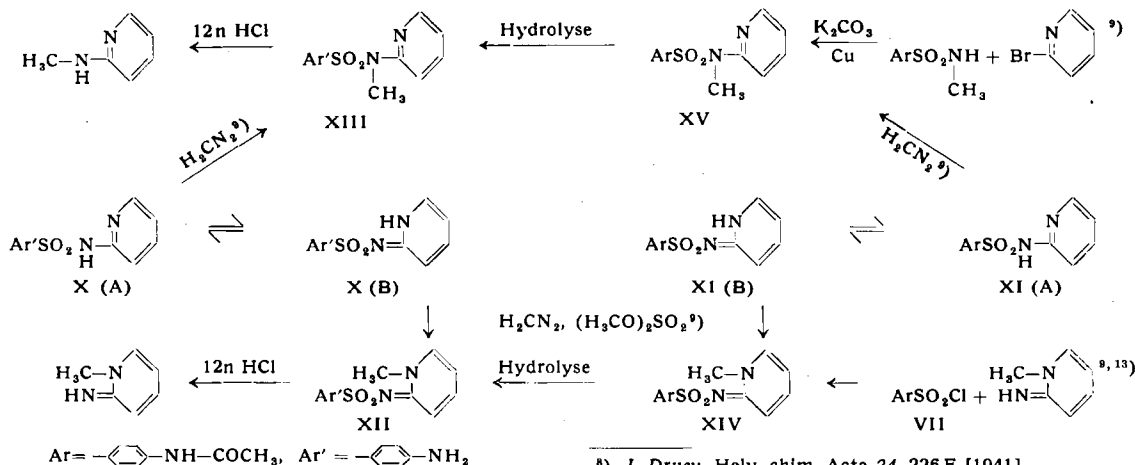
In Verbindung mit der Herstellung von VIII aus p-Acetylamino-benzolsulfochlorid (VII) und 2-Amino-5-alkyl-thiadiazolen-(1.3.4) sichert die Ringschlußsynthese aus IX und Säurechloriden¹¹⁾ Formel A oder B für VIII.



Wie für I scheidet für Sulfapyridin (X) wegen der Synthese aus dem 2-Brom-heterocyclus¹²⁾ die Formulierung



C aus. Die eindeutigen Strukturbeweise⁹⁾ für die N-Alkylderivate sichern die Struktur für X und XI und bilden die Grundlage für die Zuordnung der tautomeren Form A oder B (vgl. 4.1c).



³⁾ P. Schmidt u. J. Druey, *Helv. chim. Acta* 41, 306 [1958].

⁴⁾ A. P. 2430094, *Chem. Abstr.* 42, 1610 [1948]; D. B. P. 819855 (1950/51), *Chem. Zbl.* 1952, 5301.

⁵⁾ K. A. Jensen u. Th. Thorsteinsson, *Dansk Tidsskr. Farmac.* 15, 41 [1941]; *Chem. Zbl.* 1941, I, 3510.

⁶⁾ Ciba, Schwz. P. 210429 [1940], *Chem. Abstr.* 35, 5514 [1941].

⁷⁾ M. Hartmann u. J. Druey, *Helv. chim. Acta* 24, 536 [1941].

⁸⁾ J. Druey, *Helv. chim. Acta* 24, 226 E [1941].

⁹⁾ R. G. Shepherd, A. C. Bratton u. K. C. Blanchard, *J. Amer. chem. Soc.* 64, 2532 [1942].

¹⁰⁾ N. P. Bednyagina u. I. J. Postowskii, *J. allg. Chem. [russ.]* 16, 1941 [1946].

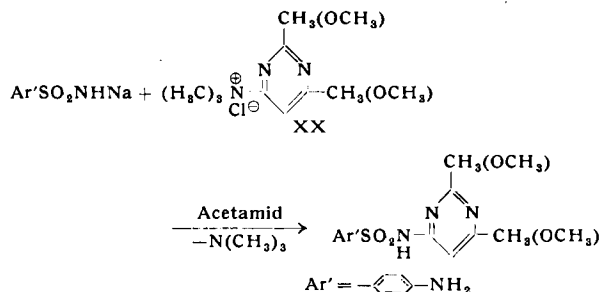
¹¹⁾ Lundbeck Co., F. P. 999347 (1949/52); *Chem. Zbl.* 1955, 6571.

¹²⁾ M. A. Phillips, *J. chem. Soc. [London]* 1941, 9.

¹³⁾ I. M. Polyakova u. A. V. Kirsanow, *J. angew. Chem. [russ.]* 13, 1215 [1940]; *Chem. Abstr.* 35, 2145 [1941].

Mit Alkylhalogeniden und Dimethylsulfat werden X und XI vorwiegend am endocyclischen N alkyliert, mit Diazomethan dagegen auch am exocyclischen N, und zwar X zu 30 % XII + 70 % XIII, XI zu 40 % XIV + 60 % XV.

Für Monoarylsulfonyl-Derivate ($\text{Ar} = \text{p-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4$) von 2-Amino-(XVII), 2-Amino-4-methyl- und 2-Amino-4,6-dimethyl-pyrimidin (XVIII) schließt die Kondensation von Sulfanilamid (XVI) mit den α -Chlor-heterocyclen¹⁴ die Formel C aus, für Monoarylsulfonyl-Derivate von 4-Amino-2,6-dimethyl-pyrimidin (XIX) und 4-Amino-2,6-dimethoxy-pyrimidin bzw. XVIII die Synthese aus XX bzw. aus dem XX entsprechenden Derivat von XVIII¹⁵.



Auch für 3-(p-Aminobenzolsulfonyl)-6-methoxy-pyridazin kommt Formel C nicht in Frage, da es z. B. analog X aus dem entsprechenden Brom-Heterocyclen¹⁶ entsteht.

Monoarylsulfonyl-Derivat	Reaktionsbed.	Diarylsulfonyl-Derivat	Amin	Reaktionsbed.	Diarylsulfonyl-Derivat
XXI	a ₁ ' b ₁ c ₁	E E E	XXI	a ₂ , a ₂ ' b ₂ c ₂	E δ) E E
XXII	a ₁ ' b ₁ c ₁	E — —	XXII	a ₂ ' b ₂ c ₂	E δ) E ε) —
XXVIII	a ₁ ' b ₁ c ₁	E E E	XXVIII	a ₂ ' b ₂ c ₂	E E ε) ζ) E
XXIII	a ₁ ' b ₁ c ₁	E D α) D β)	XXIII	a ₂ c ₂	E δ) ζ) D ζ)
XIX	a ₁ ' b ₁ c ₁ , c ₁	— β) D γ) D	XIX	a ₂ b ₂ c ₂	— — D δ)
XVII, XVIII	c ₁	D			

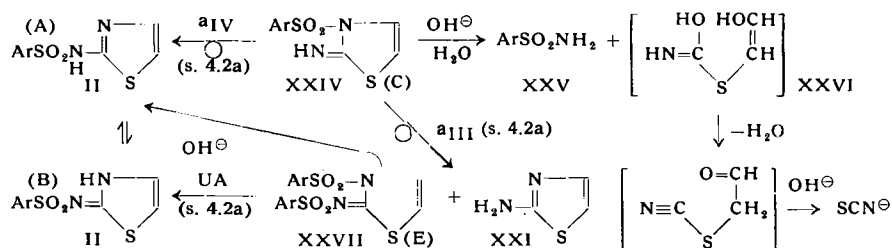
Tabelle 1

Diarylsulfonyl-Derivate aus 1 Mol Monoarylsulfonyl-Derivat A/B und 1 Mol Arylsulfochlorid (ArSO_2Cl) (nach a₁—c₁) bzw. aus 1 Mol Amin und 2 Mol ArSO_2Cl (nach a₂—c₂).

XXI = 2-Amino-thiazol, XXII = 2-Amino-thiodiazol-(1.3.4), XXVIII = 2-Amino-5-äthyl-thiodiazol-(1.3.4), XXIII = 2-Amino-pyridin, XIX = 4-Amino-2,6-dimethyl-pyrimidin, XVII = 2-Amino-pyrimidin, XVIII = 2-Amino-4,6-dimethyl-pyrimidin.

Reaktionsbedingungen: a = wässrig-(soda)alkalisch, a' = in Aceton (-Wasser) in Gegenwart von Alkalihydroxyd oder Alkali(hydrogen)-carbonat, b = in wasserfreiem Pyridin, c = in (halogenierten) Kohlenwasserstoffen in Gegenwart von $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ wasserfrei, c' = in Pyridin in Gegenwart von $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ wasserfrei.

α): daneben in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen kleinere Anteile Diarylsulfonyl-Derivat E; β): Monoarylsulfonyl-Derivat quantitativ zurück; γ): sehr geringer Umsatz; δ): auch mit weniger als 2 Mol ArSO_2Cl pro Mol Amin; ε): bei 0–20°C; ζ): daneben Monoarylsulfonyl-Derivat



Monoarylsulfonyl-Derivate der genannten Aminoheterocyclen mit anderen Aryl-Substituenten haben dann Struktur A oder B, wenn sie sich in Alkalien lösen und, abgesehen von Veränderungen in alkaliempfindlichen Substituenten, durch Neutralisation unverändert ausfallen lassen. Auch aus unseren Untersuchungen mit Diarylsulfonyl-Verbindungen folgt, daß für die entsprechenden Monoarylsulfonyl-Derivate ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{p-H}_3\text{CC}_6\text{H}_4$, $\text{p-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, $\text{p-ClC}_6\text{H}_4$) Formulierung A oder B zutrifft. Für Monoarylsulfonyl-Derivate ($\text{Ar} = \text{p-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$) von 2-Amino-thiazol (XXI), -thiodiazol-(1.3.4) (XXII), -pyridin (XXIII) sowie von XIX bestätigt das die Reduktion, für das Monoarylsulfonyl-Derivat ($\text{Ar} = \text{p-ClC}_6\text{H}_4$) von XXIII die Umsetzung mit Ammoniak¹⁷ zu den Monoarylsulfonyl-Derivaten ($\text{Ar} = \text{p-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4$).

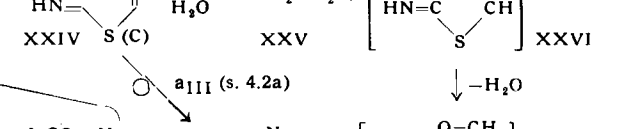
Die S—N-Bindung der Monoarylsulfonyl-Derivate von Aminoheterocyclen ist gegen Alkalien und Amine äußerst stabil, weniger gegen Säuren. Das entspricht dem allgemeinen Verhalten von Arylsulfonylaminen¹⁸. Aus den Diarylsulfonyl-Derivaten D und E wird dagegen schon durch Erwärmen mit 2 n NaOH einer der beiden ArSO_2 -Reste abgespalten, wobei sich im allgemeinen Monoarylsulfonyl-Derivate A/B der in dieser Arbeit behandelten Amine bilden. Auf anders verlaufende Reaktionen wird in 3.1 verwiesen. In Monoarylsulfonyl-Derivaten ($\text{Ar} = \text{p(o)-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$) greifen Alkalien und Amine die C—S-Bindung an (vgl. 4.2c).

Mit 1 Mol Arylsulfochlorid (ArSO_2Cl) reagieren die Monoarylsulfonyl-Derivate zu Diarylsulfonyl-Derivaten E oder D (Tabelle 1). Wieso unter gleichen Bedingungen je nach Heterocyclen D, E oder kein Diarylsulfonyl-Derivat entsteht, ist erst dann zu diskutieren, wenn wir die Strukturen D und E gesichert haben.

2.2 Monoarylsulfonyl-Derivate mit ArSO_2 am endocyclischen N

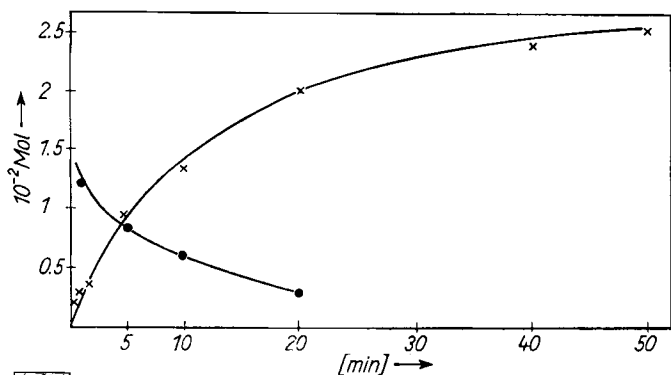
Keinem der praktisch wichtigen Sulfonamide kommt nach 2.1 die Formel C zu. Es ist aber möglich, von XXI Monoarylsulfonyl-Derivate C zu gewinnen, die eine Korrektur der bisherigen Ansicht über den Verlauf der Arylsulfonierung (4.2a) erlauben und auch technisch interessant sind, wenn $\text{Ar} = \text{p-H}_3\text{CCONH-C}_6\text{H}_4$ (XXIV), da sie aus 1 Mol XXI und 1 Mol ArSO_2Cl in Wasser herstellbar sind. XXIV, das ohne Strukturbeweis in einem Patent¹⁹ genannt ist, haben wir näher studiert. Aus XXIV entstehen mit 2 n Na_2CO_3 bei ca. 50°C oder 1 n NaOH Rhodanid sowie XXVII, XXI, II und XXV. XXIV unterscheidet sich in Schmelzpunkt, UV- und IR-Spektrum sowie im Verhalten gegen Säuren und Alkalien deutlich von II und XXVII.

Ob die durch den Elektronenzug von ArSO_2 ermöglichte Addition von OH^- zuerst an C-2 oder C-4 erfolgt, ist nicht festzustellen. XXVI ist das Wasseranlagerungs-Produkt des Rhodanacetaldehyds. Ein analoges Produkt von Rhodanaceton ist²⁰ Zwischenstufe bei der Bildung von 4-Methyl-thiazolon-(2). Rhodanaceton wird bereits durch Natriumhydrogencarbonat zersetzt, wobei sich neben Harzen Rhodanid bildet²¹. Die übrigen drei Verbindungen (XXVII, XXI, II) entstehen aus XXIV.



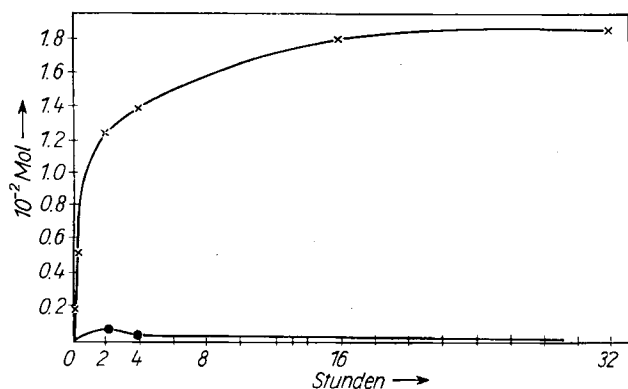
¹⁷) A. M. Grigorowski u. N. N. Dychanow, J. angew. Chem. [russ.] 30, 1352 [1957].
¹⁸) S. Seales u. Sh. Nukina, Chem. Reviews 59, 1077 [1959].
¹⁹) A. P. 2482085 (1944/49); Chem. Zbl. 1949 E, 754.
²⁰) A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 2537 [1927]; 61, 1776 [1928].
²¹) J. Tcherniac, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 2619 [1892].

¹⁴) T. Matsukawa, B. Ohta u. K. Shirakawa, J. pharmac. Soc. Japan 70, 283 [1950]; Chem. Abstr. 45, 2894 [1951].
¹⁵) W. Klötzer u. H. Bretschneider, Mh. Chem. 87, 136 [1956].
¹⁶) C. Pedrali u. A. Mantegani, J. org. Chemistry 23, 778 [1958].



A 129.1

Abb. 1. Umlagerung von XXIV in Chlorbenzol bei 140 °C. XXI isoliert als 2-Nitro-indandion-Salz²³). Die gefundenen Mol XXVII entsprechen annähernd den Mol XXI. (—x—x—): 2-(p-Acetylaminobenzolsulfonyl)-aminothiazol (II) aus 3,00·10⁻² Mol 2-Imino-3-(p-acetylaminobenzolsulfonyl)-thiazolin (XXIV) (—●—●—): 2-Aminothiazol (XXI) aus 3,00·10⁻² Mol 2-Imino-3-(p-acetylaminobenzolsulfonyl)-thiazolin (XXIV)

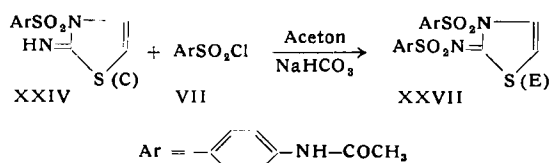


A 129.2

Abb. 2. Umlagerung von XXIV in Substanz bei 110 °C. (—x—x—): 2-(p-Acetylaminobenzolsulfonyl)-aminothiazol (II) aus 2,00·10⁻² Mol 2-Imino-3-(p-acetylaminobenzolsulfonyl)-thiazolin (XXIV). (—●—●—): 2-(p-Acetylaminobenzolsulfonyl)-imino-3-(p-acetylaminobenzolsulfonyl)-thiazolin (XXVII) aus 2,00·10⁻² Mol XXIV.

XXI, II) zeigen, daß auch in wäßrigen Alkalien die interessanten Umlagerungsreaktionen (s. 4.2a) von XXIV verlaufen.

Da wir aus 1 Mol XXIV und 1 Mol VII bei Raumtemperatur 76 % XXVII erhielten, schien die Struktur von XXIV und



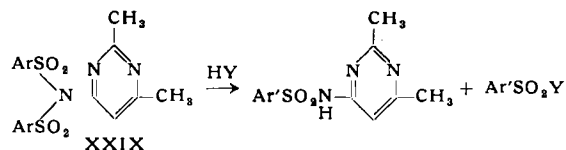
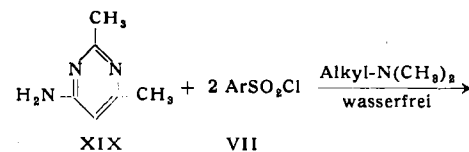
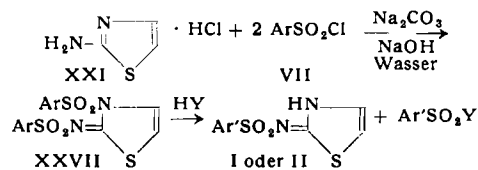
XXVII sehr einfach gesichert. In 4.2a wird aber gezeigt, daß diese Reaktion viel komplizierter verläuft und keinen Strukturbeweis darstellt.

3. Konstitution und chemisches Verhalten der Diarylsulfonyl-Derivate

3.1 Technische Bedeutung und Chemie der Diarylsulfonyl-Derivate

Bei Betrachtung der Tabelle 1 fallen zwei Tatsachen auf: 1. Aus 1 Mol Monoarylsulfonyl-Derivat A/B und 1 Mol ArSO₂Cl bzw. aus 1 Mol der entsprechenden Aminoheterocyclen und 2 Mol ArSO₂Cl entstehen unter analogen Bedingungen analoge Diarylsulfonyl-Derivate. 2. Aus XXI und XIX, weniger bevorzugt aus XXII und XXIII, entstehen unter bestimmten Bedingungen bereits mit 1 Mol ArSO₂Cl pro Mol Aminoheterocyclus die Diarylsulfonyl-Derivate neben Monoarylsulfonyl-Derivaten. Letzteres ist für die technische Synthese der Monoarylsulfonyl-Derivate (Ar = p-H₂N-C₆H₄) sehr wichtig.

Will man z. B. Sulfathiazol (I) aus 1 Mol XXI und 1 Mol ArSO₂Cl VII gewinnen, so muß man die trockenen Reaktionspartner in trockenem Pyridin zu II umsetzen. In Wasser bilden sich beim gleichen Molverhältnis u. a. erhebliche Mengen Diarylsulfonyl-Derivat XXVII, d. h. ein Teil von XXI wird nicht verbraucht. Da XXI technisch in wäßriger Lösung, VII mit 30–50 % Wasser anfällt, ist es vorteilhaft, XXI mit ca. 2 Mol VII zunächst vollständig in das Diarylsulfonyl-Derivat XXVII zu überführen. Auch XIX, das sich in Pyridin schlecht mit ArSO₂Cl kondensieren läßt²³), setzt man zur vollen Ausnutzung vorteilhaft mit 2 Mol ArSO₂Cl zu XXIX um. In einer Anzahl anderer, technisch



Ar = ; Ar' = Ar oder

HY = Amin, NH₃, Wasser in Gegenwart von H⁺ oder OH⁻

genutzt oder in der Patentliteratur beanspruchter Verfahren zur Gewinnung von Monoarylsulfonyl-Derivaten treten Diarylsulfonyl-Derivate als Zwischen- oder Nebenprodukte auf.

Diese Verfahren im einzelnen zu diskutieren, würde zu weit führen. Sie bieten, wie in den formulierten Beispielen, dann Vorteile, wenn in Gegenwart von Wasser, d. h. mit wasserhaltigen Ausgangsprodukten, gearbeitet werden kann oder wenn auf jeden Fall Gemische von Monoarylsulfonyl-Derivaten und Diarylsulfonyl-Derivaten entstehen. Auch „gemischte Diarylsulfonyl-Derivate“ von XXI²⁴), bei denen Ar am exocyclischen N z. B. C₆H₅ oder C₆H₅CH₂, Ar am endocyclischen N p-H₂CCONH-C₆H₄ ist, wurden als Zwischenprodukte, die sich in wäßriger Lösung herstellen lassen, beansprucht. Sie lassen sich besser als ArSO₂Cl trocknen und mit heterocyclischen Aminen HY wasserfrei umamidieren. Das Monoarylsulfonyl-Derivat A/B mit Ar = C₆H₅ oder C₆H₅CH₂ wird hierbei ständig zurückgewonnen.

Die Diarylsulfonyl-Derivate werden alkalisch oder sauer verseift, wobei, gegebenenfalls unter gleichzeitiger Entacetylierung, die entsprechenden Monoarylsulfonyl-Derivate entstehen und ein ArSO₂ als Sulfonsäure verlorengeht. Will man das vermeiden, so spaltet man ein ArSO₂ mit Aminen ab (vgl. 4.2c).

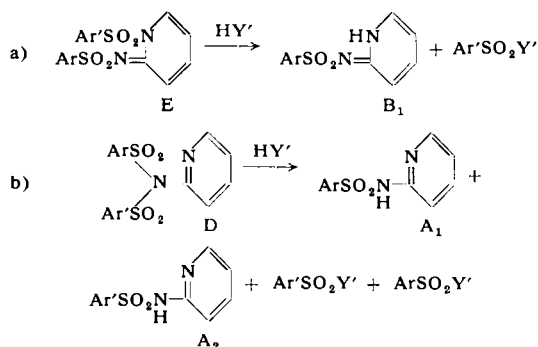
Wie wir noch zeigen werden, wirken Diarylsulfonyl-Derivate gegenüber nucleophilen Reaktionspartnern (OH⁻, Alkohole, Amine) als Arylsulfonierungsmittel. Diarylsulfonyl-Derivate E der in dieser Arbeit interessierenden Aminoheterocyclen (Tabelle 1) verlieren dabei das am endocyclischen N haftende ArSO₂, Diarylsulfonyl-Derivate D eines der beiden ArSO₂ vom exocyclischen N. Im allgemeinen Falle (Ar ≠ Ar') entsteht also a) aus einem Diarylsulfonyl-Derivat E der in Tabelle 1 genannten Amine ein Monoarylsulfonyl-

²³) G. Wanag u. A. Dombrowski, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 82 [1942].

²³) W. Loop u. E. Lührs, Liebigs Ann. Chem. 580, 225 [1953].

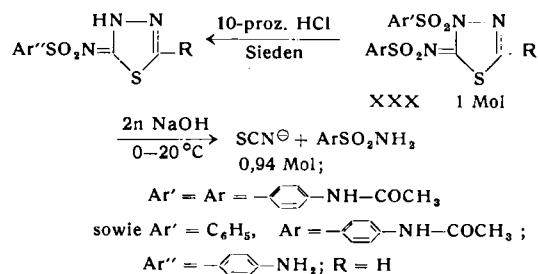
²⁴) Ciba, F. P. 891930 (1943/44); Chem. Zbl. 1947, 1482.

Derivat A/B (B_1), während sich b) aus einem Diarylsulfonyl-Derivat D zwei Monoarylsulfonyl-Derivate A/B (A_1 und A_2) bilden, deren Mengenverhältnis allerdings von den Substituenten in Ar und Ar' abhängig ist. Bei geeigneter Wahl von Ar und Ar' (vgl. 4.2c) kann der Fall eintreten, daß auch ein Diarylsulfonyl-Derivat D nur ein Monoarylsulfonyl-Derivat A/B (A_1 oder A_2) ergibt.



HY' = Wasser in Gegenwart von H^+ oder OH^- , Amin (außer XXIII), Alkohol (für Diarylsulfonyl-Derivat E von XXIII)

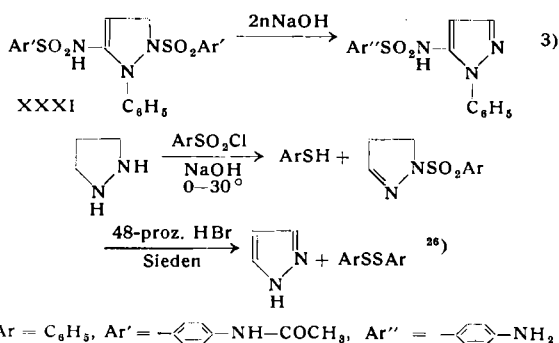
Unter den Diarylsulfonyl-Derivaten der in Tabelle 1 aufgeführten Amine zeigt das von XXII (XXX) ein abweichendes Verhalten. Der alkalische Abbau ist besonders



überraschend, da so XXII und 2-(p-Acetylaminobenzol-sulfonyl)-amino-thiodiazol-(1.3.4) kein SCN^- bilden und sich die analogen Diarylsulfonyl-Derivate E von XXVIII ($R = C_2H_5$) selbst gegenüber 2 n NaOH von 70–80°C ganz im Sinne von a) verhalten.

Da Diarylsulfonyl-Derivate ($Ar = p-H_3CCONH-C_6H_4$) sauer oder alkalisch zu Monoarylsulfonyl-Derivaten ($Ar = p-H_2NC_6H_4$) hydrolysiert werden, hielt man sie zuweilen für Monoarylsulfonyl-Derivate ($Ar = p-H_3CCONH-C_6H_4$), z. B. XXVII²⁾ und XXX ($Ar = Ar'$)²⁵⁾. Es sei darauf hingewiesen, daß sich Diarylsulfonyl-Derivate E anderer als der hier behandelten, vor allem solche hydrierter α -Amino-N-Heterocyclus, bei nucleophilem Angriff abweichend von a) verhalten können.

Ein $ArSO_2$ -Rest kann bei alkalischer oder saurer Hydrolyse auch dehydrierend wirken. Zur Struktur von XXXI, das bisher³⁾ nur als nicht charakterisiertes Rohprodukt beschrieben wurde, vgl. 3.3.

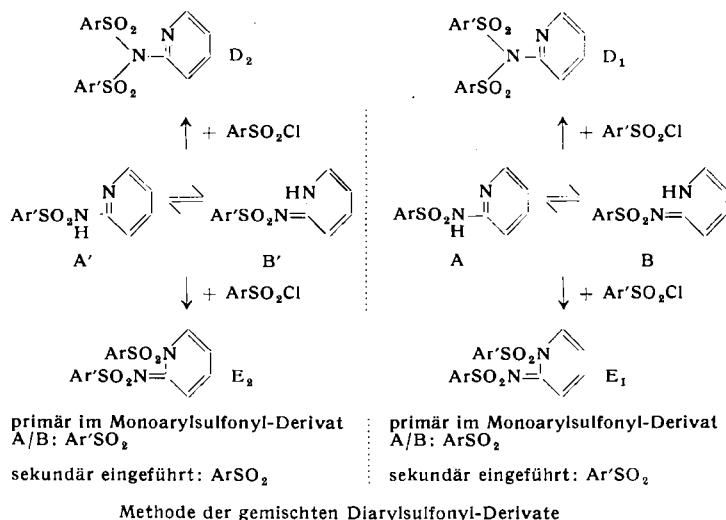


²⁵⁾ G. Tappi u. C. Migliardi, Ric. sci. Progr. tecn. 12, 1058 [1941]; Chem. Zbl. 1942, II, 1597.

²⁶⁾ A. Lüttringhaus, J. Jander u. R. Schneider, Chem. Ber. 92, 1756 [1959].

3.2 Gemischte Diarylsulfonyl-Derivate zur Konstitutionsbestimmung

Nachdem in Tabelle 1 und in 3.1 die Struktur der Diarylsulfonyl-Derivate und Regeln über ihr Verhalten bei nucleophilem Angriff vorweggenommen wurden, sind im folgenden die Beweise zu erbringen. Zur chemischen Strukturaufklärung dient die Methode der gemischten Diarylsulfonyl-Derivate ($Ar \neq Ar'$), bei der man auf zwei Reaktionswegen zwei identische gemischte Diarylsulfonyl-Derivate D ($D_1 = D_2$), zwei nicht identische gemischte Diarylsulfonyl-Derivate ($E_1 \neq E_2$, $E_1 \neq D_2$ bzw. $D_1 \neq E_2$) oder D_1/D_2 , E_1 und E_2 erhalten kann.



In mehreren Arbeiten^{27–31)} wurde unter unkritischer Benutzung dieser Methode gemischten Diarylsulfonyl-Derivaten von XXI Struktur E zugeordnet und festgestellt^{29–32)}, daß bei nucleophilem Angriff (OH^- ; $HN(C_2H_5)_2$; NH_3) immer das sekundär eingeführte $ArSO_2$ entfernt wird. Im Gegensatz hierzu sollte XIX ein Paar identischer gemischter Diarylsulfonyl-Derivate ($Ar' = C_6H_5$, $Ar = p-H_3CCONH-C_6H_4$) D ergeben²³⁾, was wir bestätigten. In Verbindung mit widerspruchsvollen Schmelzpunktsangaben (vgl. Tabelle 2) legte dieser erste Nachweis von Diarylsulfonyl-Derivaten D nahe, daß es sich bei den gemischten Diarylsulfonyl-Derivaten von XXI um Gemische von E und D oder eventuell um Isomere E/D handele. Das ist aber nicht der Fall.

An 3 Paaren gemischter Diarylsulfonyl-Derivate von XXI (Tabelle 2) wiesen wir nach, daß jeweils das Isomere mit sekundär eingeführtem $p-H_3CCONH-C_6H_4SO_2$ in einer wasserfreien und einer kristallwasserhaltigen Modifikation existiert, die sich in beiden Richtungen durch Umkristallisation aus trockenem bzw. wasserhaltigem n-Propanol ineinander umwandeln lassen. Die Hydrate lassen sich außerdem ohne Schmelzpunktänderung in wasserfreie Pseudoformen überführen, die sich bereits an der Luft 1 bzw. $1/2$ Mol Wasser zurückholen. Diese Modifikationen haben jeweils sehr ähnliche UV-Spektren, die sich von den UV-Spektren der zugehörigen Isomeren mit primär eingeführtem $p-H_3CCONH-C_6H_4SO_2$ sehr deutlich unterscheiden (Tabelle 2), und verlieren bei nucleophilem Angriff das gleiche $ArSO_2$.

Die Feststellung³¹⁾, daß beide Isomeren des Paares XXXII–XXXIII in 2 Modifikationen auftreten, können wir nicht bestätigen. Angyal³¹⁾, dem u. a. der Kristallwassergehalt entging, hielt solche Modifikationen für cis-trans-Isomere an der exocyclischen

²⁷⁾ Chinoin, F. P. 866456 (1940/41).

²⁸⁾ M. Ohta, J. pharmac. Soc. Japan 67, 196 [1947]; Chem. Abstr. 45, 9533 [1951].

²⁹⁾ I. Ja. Postowskii u. W. W. Kuschkin, J. allg. Chem. [russ.] 26, 2052 [1956].

³⁰⁾ K. Tsuda u. Sh. Sakamoto, J. pharmac. Soc. Japan 69, 165 [1949]; Chem. Abstr. 44, 3453 [1950].

³¹⁾ S. J. Angyal, W. O. Morris u. W. K. Warburton, Austral. J. sci. Res., Ser. A 5, 368 [1952].

³²⁾ E. Höft, Diplom-Arbeit, Humboldt-Universität, Berlin 1956.

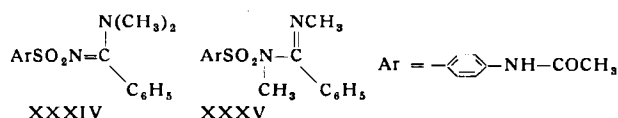
$\begin{array}{c} \text{Ar}'\text{SO}_2\text{N} \\ \text{ArSO}_2\text{N}=\text{S} \end{array}$			Reak- tionsbed. vgl. Tab. I	Fp [°C]	Lit.	Methanol λ_{max} [m μ]
Ar	Ar'	H ₂ O				
		0	a ₁ ' a ₁ b ₁ b ₁	180 168–170 156–158 159	²⁷⁾ ²⁸⁾ ²⁹⁾ *)	227; 261; 296 223; 261; 297 *)
		0 1	a ₁ ' a ₁ b ₁ b ₁	120 162–163 143–145 160–162 100–102	²⁷⁾ ²⁸⁾ ²⁹⁾ *) *)	277 275 } α) *) 276 }
		0	a ₁ ' a ₁ ' a ₁ ', b ₁ , c ₁	105, (175 Zers.) 168–169 u. 110–111 172–174 (XXXII)	³⁰⁾ ³¹⁾ *)	238; 262; 297 *)
		0 1/2	a ₁ ' a ₁ ' b ₁ b ₁	149 176–178 u. 149–150 (XXXIII) 178–179 149	³⁰⁾ ³¹⁾ *) *)	276 } α) *) 276 }
		0	b ₁ b ₁	162–164 164 (XXXVI)	²⁹⁾ *)	239; 261; 300 239; 262; 299 *)
		0 1	b ₁ b ₁ b ₁	164–166 160–161 (XXVVI) 121	²⁹⁾ *) *)	277 277 } α) *) 277 }
		1 0 0 0 2 0 0	γ a ₂ ' a ₂ a ₁ , b ₂ a ₁ , b ₂ a ₂ , c ₂ a ₂ , c ₂ a ₂ , c ₂	129 156 β) 200–220 (Zers.) 128–129 225 (Zers.) 147 (XXVIIa) 147 (XXVIIb) 233–240 (XXVIIc)	³⁸⁾ ⁵⁾ ⁵⁾ ³⁴⁾ ³⁴⁾ *) *) *)	266; [274]; [301] } α) *) 267; [275]; [302] }

Tabelle 2. Eigenschaften von Diarylsulfonyl-Derivaten (Ac = CH₃–CO–)

α): UV-Spektren (in Methanol) sehr ähnlich; β): diese Modifikation erhielten wir nicht; γ): 2 Mol XXI + 1 Mol VII in Wasser; []: Schulter.

*) Ergebnis unserer Untersuchungen.

C=N-Bindung, da es ihm gelang³⁵), von XXXIV zwei Formen („cis und trans“) zu isolieren. Diese ließen sich nicht ineinander umwandeln und haben sehr ähnliche UV-Spektren, die beide vom



UV-Spektrum von XXXV verschieden sind. Die Frage, ob bei den in mehreren Modifikationen auftretenden Diarylsulfonyl-Derivaten von XXI cis-trans-Isomerie oder nur verschiedene Anordnung der Moleküle im Kristall vorliegt, ist nur durch Röntgenstrukturanalyse zu entscheiden. Wir nehmen eher das letztere an, da die Unterschiede in den IR-Spektren solcher Modifikationen bei Aufnahme in Nujol (Kristallsuspension) ausgeprägter sind als in KBr, in dem eine Art Lösung eintritt. Dagegen steht eindeutig fest, daß die Modifikationen gemischter Diarylsulfonyl-Derivate von XXI keine Strukturisomeren E/D sind, denn die UV-Spektren isomerer Diarylsulfonyl-Derivate E/D, die wir von XXIII erhalten konnten (siehe unten), sind deutlich verschieden.

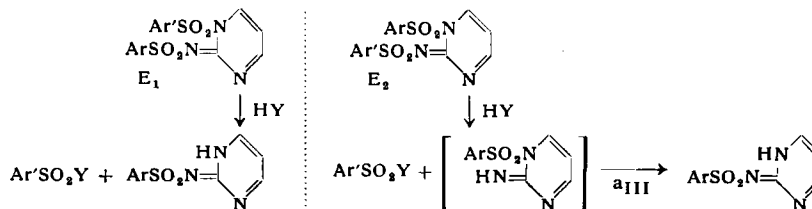
Die Methode der gemischten Diarylsulfonyl-Derivate hat a priori zwei Schwächen: a) Zwei mit ihr erhaltene, nachweisbar nicht identische isomere Diarylsulfonyl-Derivate können E₁ und E₂ oder auch E₁ und D₂ sein. E₁ könnte bei nucleophilem Angriff das sekundär eingeführte Ar'SO₂, D₂

das sekundär eingeführte ArSO₂ verlieren. Man setzte bisher das erst zu Beweisende, die bevorzugte Entfernung jedes ArSO₂ vom endocyclischen N, voraus und schloß daraufhin, daß beide Diarylsulfonyl-Derivate Struktur E hätten.

b) Wenn gemischten Diarylsulfonyl-Derivaten eines α -Amino-N-Heterocyclus so z. B. Struktur E zugeordnet worden war, so sollte das auch für entsprechende ungemischte Diarylsulfonyl-Derivate (Ar = Ar') gelten, wobei ohne Beweis vorausgesetzt wurde, daß die Struktur der Diarylsulfonyl-Derivate nur vom Amino-Heterocyclus und nicht vom Sulfochlorid bestimmt wird.

Zu a): Dieser Einwand fällt weg, wenn zwei eindeutig identische Diarylsulfonyl-Derivate D₁ und D₂ entstehen.

Gleiche Schmelzpunkte ohne Depression des Mischschmelzpunktes sind kein Identitätsnachweis, wie man an XXXVI/XXXVII (Tabelle 2) zeigen kann. Gleiche Reaktionsprodukte bei nucle-



philem Angriff könnten grundsätzlich z. B. aus D₁ und D₂ oder E₁ und D₂, ja sogar aus E₁ und E₂ entstehen. Wie ist überhaupt zu erkennen, ob D₁ und D₂ vorliegen?

Ein nucleophiler Angriff von HY, der zwei schmelzpunktgleiche, isomere gemischte Diarylsulfonyl-Derivate in jeweils 100% Ar'SO₂Y und Monoarylsulfonyl-Derivat mit ArSO₂ überführt

³³) Ciba, E. P. 533495 (1939/41); Chem. Abstr. 36, 1050 [1942].

³⁴) C. V. Deliwala, K. Ganapathi u. M. V. Shirsat, Proc. Indian Acad. Sci. 78 A, 360 [1943].

³⁵) S. J. Angyal u. W. K. Warburton, Austral. J. sci. Res., Ser. A, 4, 93 [1951].

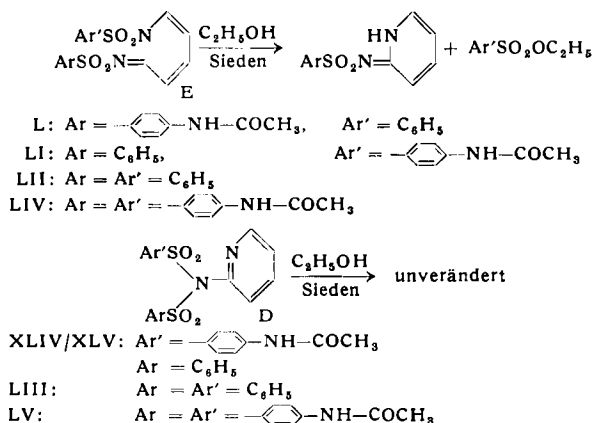
und die Voraussetzung einer hundertprozentigen Umlagerung a_{III} nicht gestattet, schließt zunächst aus, daß es sich um Diarylsulfonyl-Derivate E_1 und E_2 handelte. Solche Reaktionen lassen sich bei den gemischten Diarylsulfonyl-Derivaten XXXVIII/XXXIX, XL/XLI und XLII/XLIII (Tabelle 3) realisieren (vgl. 4.2c). Diese Isomerenpaare haben außerdem identische UV-Spektren. Dies schließt, wie wir noch zeigen werden, nicht nur aus, daß sie isomere Diarylsulfonyl-Derivate E_1 und E_2 sind, sondern darüber hinaus, daß sie isomere Diarylsulfonyl-Derivate E_1 und D_2 sind. Jeweils identische UV-Spektren und damit Struktur D haben auch die Isomerenpaare XLIV/XLV, XLVI/XLVII und XLVIII/XLIX.

Diarylsulfonyl-Derivat D von	Ar	Ar'	Methanol λ_{max} [m μ]	Nr.
XXIII	p-H ₃ CCO-NH-C ₆ H ₄ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ p-H ₃ CCO-NH-C ₆ H ₄	268; [274] 268; [273]	XLIV XLV
XXIII	p-H ₃ C-C ₆ H ₄ p-O ₂ N-C ₆ H ₄	p-O ₂ N-C ₆ H ₄ p-H ₃ C-C ₆ H ₄	235; 258 235; 258	XLVI XLVII
XVII	p-H ₃ C-C ₆ H ₄ p-O ₂ N-C ₆ H ₄	p-O ₂ N-C ₆ H ₄ p-H ₃ C-C ₆ H ₄	236; [255] 238; [251]	XXXVIII XXXIX
XVIII	p-H ₃ C-C ₆ H ₄ p-O ₂ N-C ₆ H ₄	p-O ₂ N-C ₆ H ₄ p-H ₃ C-C ₆ H ₄	236; [252] 237; [250]	XL XLI
XIX	p-H ₃ C-C ₆ H ₄ p-O ₂ N-C ₆ H ₄	p-O ₂ N-C ₆ H ₄ p-H ₃ C-C ₆ H ₄	[244]; 256 [244]; 256	XLII XLIII
XIX	p-H ₃ CCO-NH-C ₆ H ₄ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ p-H ₃ CCO-NH-C ₆ H ₄	268; [273] 267; [273]	XLVIII XLIX

ArSO₂: primär eingeführter, Ar'SO₂: sekundär eingeführter ArSO₂-Rest; [] = Schulter

Tabelle 3. UV-Maxima von gemischten Diarylsulfonyl-Derivaten D.

In den IR-Spektren sechs solcher identischer Diarylsulfonyl-Derivat-Paare D_1/D_2 (Tabelle 3) und zwei weiterer Diarylsulfonyl-Derivate D von XXIII (s. u.) finden sich nur gegenüber den normalen Bereichen blauverschobene SO₂-Banden (vgl. 3.3), dgl. in den IR-Spektren von 8 Diarylsulfonyl-Derivaten des Ammoniaks bzw. Anilins. Die IR-Spektren aller Diarylsulfonyl-Derivate von XXI, XXII und XXVIII zeigen dagegen SO₂-Banden, die innerhalb des normalen Bereiches liegen, oft sogar in der längerwelligen Hälfte (vgl. Tabelle 4 und Tabelle 5). Der Nachweis, daß das ausschließliche Vorkommen blauverschobener SO₂-Banden (IR) für die Struktur D charakteristisch ist, war nur zu führen, wenn die Isolierung eindeutiger isomerer Diarylsulfonyl-Derivate E/D gelang. XXIII liefert (vgl. Tabelle 5) mit der Methode der gemischten Diarylsulfonyl-Derivate vier Diarylsulfonyl-Derivate, zwei davon mit identischen Schmelzpunkten und UV-Spektren (XLIV und XLV), zwei mit unterschiedlichen Schmelzpunkten und UV-Spektren (L und LI). Unter analogen Bedingungen spaltet Alkohol aus L und LI das sekundär eingeführte



Ar'SO₂ ab, aus XLIV/XLV dagegen nicht. L und LI haben demnach eindeutige Struktur E, XLIV/XLV D. Alkohol ist also bei Diarylsulfonyl-Derivaten von XXIII ein selektiv wirkendes nucleophiles Spaltungsmittel. Im allgemeinen

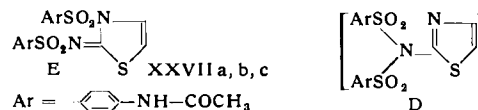
greift er Diarylsulfonyl-Derivate nicht so leicht an. Von den Isomerenpaaren LII/LIII und LIV/LV, die jeweils deutlich verschiedene UV-Spektren haben, ist je ein Diarylsulfonyl-Derivat gegenüber nucleophilem Angriff von Alkohol stabil (D), eines nicht (E). Damit standen vier Paare isomerer Diarylsulfonyl-Derivate E/D zur Verfügung, darunter sogar zwei Paare ungemischter Diarylsulfonyl-Derivate (Ar = Ar'). Die Isomeren D zeigen die charakteristische Blauverschiebung. Somit war nicht nur der oben geforderte Nachweis gefunden, sondern zugleich eine Möglichkeit, b) zu begegnen.

Zu b): Der Schluß von der Struktur gemischter auf die ungemischter Diarylsulfonyl-Derivate ist nur dann einwandfrei möglich, wenn man für alle Diarylsulfonyl-Derivate D bzw. für alle Diarylsulfonyl-Derivate E charakteristische Eigenschaften kennt, wie z. B. das ausschließliche Vorkommen blauverschobener SO₂-Banden bei Diarylsulfonyl-Derivaten D. In Tabelle 2 sind 3 Paare nicht identischer, isomerer gemischter Diarylsulfonyl-Derivate von XXI aufgeführt, in Tabelle 5 drei weitere von XXI und eins von XXVIII mit ebenfalls deutlich verschiedenen UV-Spektren. Diese können nach a) Isomerenpaare E_1/E_2 oder E_1/D_2 bzw.

D_1/E_2 sein. Deshalb müßte zunächst einmal pro Paar mindestens ein Diarylsulfonyl-Derivat Struktur E haben. Analog den vier eindeutigen Diarylsulfonyl-Derivaten E von XXIII zeigt aber kein Diarylsulfonyl-Derivat dieser Paare die für D charakteristische Lage der SO₂-Banden (IR). Sie findet sich auch bei den drei niedrigschmelzenden Modifikationen der drei in Tabelle 2 genannten Isomerenpaare nicht. Damit ist nachgewiesen, daß alle in Tabelle 5 aufgeführten gemischten Diarylsulfonyl-Derivate von XXI und XXVIII Struktur E haben und nochmals gezeigt, daß die ausschließliche Blauverschiebung für D charakteristisch ist.

Mit Hilfe der in 3.3 aufgestellten IR-Regeln ist die Unterscheidung von D und E auch bei nicht gemischten Diarylsulfonyl-Derivaten möglich, die als Sulfonamid-Zwischenprodukte besonders interessieren.

In Tabelle 2 sind die drei Modifikationen von XXVII (a, b, c) aufgeführt, darüber die noch ungenauen Angaben früherer Untersucher, die immerhin das Vorhandensein zweier Formen von XXVII erkannten. Die Annahme³⁴⁾ lag nahe, daß es sich um Strukturisomere E/D handele, da z. B. bei XXIV leicht ein ArSO₂



vom endocyclischen N abgelöst und von einem nucleophilen Partner wieder addiert wird und LII (E) sich in LIII (D) umlagern läßt.

Die drei Formen von XXVII lassen sich aber unter ganz ähnlichen Bedingungen ineinander umwandeln wie die eindeutig als Modifikationen und nicht Strukturisomere E/D erkannten Formen der in Tabelle 2 aufgeführten gemischten Diarylsulfonyl-Derivate von XXI. Eine Umlagerung $E \rightarrow D$ unter den Umwandlungsbedingungen, d. h. Strukturisomerie E/D für die drei Formen von XXVII, ist damit unwahrscheinlich gemacht. Es war aber nicht ausgeschlossen, daß alle drei Formen Diarylsulfonyl-Derivate D sind. XXVII wird auch zum Teil als E, zum Teil als D (z. B.³⁶⁾) formuliert. Erst die IR-Spektren erwiesen alle Modifikationen von XXVII als Diarylsulfonyl-Derivate E.

XXVII a und XXVII c haben zwar sehr ähnliche UV-Spektren, doch sind gerade diese für den Ausschluß einer Strukturisomerie

³⁶⁾ Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955, Bd. IX, S. 612.

E/D zu wenig charakteristisch. Bei Diarylsulfonyl-Derivaten ($\text{Ar} = \text{—C}_6\text{H}_4\text{—NH—COCH}_3$) von XXII, XXVIII, XXIII und XIX konnten wir keine kristallwasserhaltigen Modifikationen auffinden.

Bei XXIII hängt die Struktur der Diarylsulfonyl-Derivate von den Reaktionsbedingungen ab (Tabelle 1). Es war für die Aufklärung der Strukturen aller Diarylsulfonyl-Derivate und des Einflusses der Reaktionsbedingungen auf die Struktur der Diarylsulfonyl-Derivate sehr günstig, daß gerade die unter verschiedenen Bedingungen entstehenden Diarylsulfonyl-Derivate E und D von XXIII mit rein chemischen Methoden exakt zu unterscheiden sind. Die Anwendung der unter a) und b) erläuterten Methoden führte zu den in Tabelle 1 zusammengefaßten Ergebnissen, für die im Abschnitt 4 die theoretische Begründung zu geben ist.

3.3 Konstitutionsbestimmung mit IR-Spektren

Über IR-Spektren von Sulfonamiden gibt es bis jetzt keine systematische Arbeit^{37a)}. Es wurde geäußert^{37a)}, daß analog der Verminderung der C=O-Frequenzen von Carbonsäureamiden bei Sulfonsäureamiden eine Verlagerung der S=O-Valenzschwingungen nach kleineren Frequenzen zu erwarten, aber nicht aufgetreten sei. Für Sulfone wird^{37b)} der Bereich der S=O-Valenzschwingung mit 1110–1170 cm^{-1} (im folgenden als sym. SO_2 -Bande bezeichnet) und 1290–1350 cm^{-1} (im folgenden als asym. SO_2 -Bande bezeichnet) angegeben. Die SO_2 -Banden sind sehr intensiv und oft aufgespalten. Die entsprechenden Bereiche der von uns untersuchten 27 Monoarylsulfonyl-Derivate sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Die sym. SO_2 -Banden 14 weiterer unsubstituierter N-mono- und N,N-disubstituierter Benzol- und p-Toluolsulfamide (IR-Spektren im festen Zustand) liegen im Bereich von 1135–1171, die asym. von 1315–1350 cm^{-1} ³⁸⁾. In den IR-Spektren (im kristallinen Zustand) 11 weiterer Monoarylsulfonyl-Derivate ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{p-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4$) von XXI und 2-Amino-5-methyl-thiodiazol-(1.3.4)³⁹⁾ sowie von 9 Monoarylsulfonyl-Derivaten ($\text{Ar} = \text{p-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4$) von XXIII, XVII, Acetamid und Harnstoff^{40a)} sind die entsprechenden Bereiche 1130–1166 und 1270–1354 cm^{-1} , zweimal werden die in Tabelle 4 angegebenen Bereiche ein wenig überschritten (1356 und 1360 cm^{-1}). In einer soeben erschienenen Arbeit^{40b)} sind

Verbindung (vgl. Tabelle 5)	λ - bzw. ν' -Bereich	
	sym. SO_2 -Bande	asym. SO_2 -Bande
A/B und F	8,95–8,55 μ 1117–1170 cm^{-1}	7,93–7,40 μ 1261–1351 cm^{-1}
E	8,94–8,35 μ 1119–1198 cm^{-1}	7,80–7,54 μ 1282–1326 cm^{-1}
D und G	8,66–8,43 μ 1155–1186 cm^{-1}	7,39–7,14 μ 1353–1401 cm^{-1}

Tabelle 4. Lage der sym. und asym. SO_2 -Bande im IR-Spektrum der Mono- und Diarylsulfonyl-Derivate

die SO_2 -Banden 42 weiterer therapeutisch wichtiger Monoarylsulfonyl-Derivate ($\text{Ar} = \text{p-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, $\text{p-H}_3\text{CCO—NH—C}_6\text{H}_4$) angegeben. Die Bereiche sind 1128–1165 und 1260–1352 cm^{-1} . Über letzteren gehen im Vergleich zu Tabelle 4 zwei Werte (1358 und 1360 cm^{-1}) ein wenig hinaus. Diese 103 Monoarylsulfonyl-Derivate dürften zusammen mit einigen früheren Beobachtungen^{37a)} genügen, die Bereiche der SO_2 -Banden für Monoarylsulfonyl-Derivate abzugrenzen.

³⁷⁾ L. J. Bellamy: Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution. Verlag Dr. D. Steinkopff, Darmstadt 1955; S. 271(a), S. 269(b), S. 204(c), S. 229(d).

³⁸⁾ J. N. Baxter, J. Cymerman-Craig u. J. B. Willis, J. chem. Soc. [London] 1955, 669.

³⁹⁾ J. N. Scheinker, I. J. Postowskii, N. M. Woronina u. W. W. Kuschkin, J. physik. Chem. [russ.] 31, 1745 [1957].

^{40a)} J. N. Scheinker u. I. K. Kusnetzowa, J. physik. Chem. [russ.] 31, 2656 [1957].

^{40b)} J. Seydel, E. Krüger-Thiemer u. E. Wempe, Z. Naturforsch. 15b, 628 [1960].

^{40c)} H. A. Staab, Chem. Ber. 89, 1936 [1956]; 90, 1324 [1957]; Liebigs Ann. Chem. 609, 76 [1957]; W. Otting, Chem. Ber. 89, 1940 [1956].

Laut Tabelle 4 ist der Bereich der asym. SO_2 -Banden für Diarylsulfonyl-Derivate D (bzw. G) relativ zu Monoarylsulfonyl-Derivaten A/B (bzw. F) und noch ausgeprägter relativ zu Diarylsulfonyl-Derivaten E nach niedrigeren Wellenlängen λ (höheren Wellenzahlen ν') verlagert.

Diese Blauverschiebung zeigen auch die sym. SO_2 -Banden der Diarylsulfonyl-Derivate D (bzw. G), doch ist sie nicht so charakteristisch wie bei den asym. SO_2 -Banden, wenn von einem Diarylsulfonyl-Derivat nur eine Form (D oder E) vorhanden bzw. existenzfähig ist. Erstens überschneiden sich die Bereiche von Monoarylsulfonyl-Derivaten A/B (bzw. F) und Diarylsulfonyl-Derivaten D (bzw. G), zweitens haben Diarylsulfonyl-Derivate E nebeneinander blauverschobene und nicht blauverschobene sym. SO_2 -Banden.

Interessant ist, daß Saccharin, in dem statt des zweiten ArSO_2 in D und G ein ArCO -Rest steht, ebenfalls Blauverschiebung zeigt; sym. SO_2 -Bande: 8,59 μ , asym. SO_2 -Bande: 7,26 μ .

Aus den Tabellen 4 und 5 resultieren direkt zwei Regeln zur Unterscheidung von D und E. Eine dritte, ergänzende ergibt sich, wenn man die Wellenlängendifferenzen $\Delta\lambda$ (in μ) der SO_2 -Banden bzw. Aufspaltungen eines Diarylsulfonyl-Derivates und der entsprechenden SO_2 -Banden bzw. Aufspaltungen eines Monoarylsulfonyl-Derivates mit dem gleichen R' (Tabelle 5) bildet.

An den isomeren Diarylsulfonyl-Derivaten E und D von XXIII sieht man, daß bei D $\Delta\lambda$ für die sym. und asym. SO_2 -Banden wesentlich negativer ist als bei E. Diese für D charakteristische stärkere Blauverschiebung kann dann unmittelbar zur Unterscheidung von D und E dienen, wenn isomere D und E isolierbar sind.

Alle Diarylsulfonyl-Derivate haben sym. SO_2 -Banden mit $\Delta\lambda < 0$. Diarylsulfonyl-Derivate D haben α) nur asym. SO_2 -Banden mit $\Delta\lambda < -0,10$. Bei Diarylsulfonyl-Derivaten E gibt es β) sym. und/oder asym. SO_2 -Banden mit $\Delta\lambda > 0$. Da es z. B. einige Diarylsulfonyl-Derivate E gibt, für die α) zutrifft oder β) nicht, ergeben diese Beobachtungen keine allgemeine Grundlage für eine Strukturaufklärung. Mit Hilfe von $\Delta\lambda$ kann man nur als Ergänzung zu 1. und 2. D ausschließen.

1a) Findet man im IR-Spektrum eines Diarylsulfonyl-Derivates mindestens eine der asym. SO_2 -Schwingung zuzuordnende sehr intensive Bande bzw. Aufspaltung bei $\lambda \leq 7,35 \mu$, $\nu' \geq 1361 \text{ cm}^{-1}$ (in Nujol oder KBr) und daneben keine der Bedingung 1b) genügende, so hat es Struktur D.




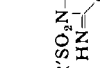


1b) Findet man im IR-Spektrum eines Diarylsulfonyl-Derivates mindestens eine der asym. SO_2 -Schwingung zuzuordnende sehr intensive Bande bzw. Aufspaltung bei $\lambda \geq 7,55 \mu$, $\nu' \leq 1325 \text{ cm}^{-1}$ (in Nujol oder KBr), so hat es Struktur E.

2. Wenn ein Diarylsulfonyl-Derivat mindestens eine, der sym. SO_2 -Schwingung zuzuordnende sehr intensive Bande bzw. Aufspaltung bei $\lambda \geq 8,70 \mu$, $\nu' \leq 1150 \text{ cm}^{-1}$ (in Nujol oder KBr) zeigt, hat es nicht Struktur D.

3. Wenn bei einem Diarylsulfonyl-Derivat für eine sym. SO_2 -Bande bzw. Aufspaltung $\Delta\lambda > 0$ und gleichzeitig für eine asym. SO_2 -Bande bzw. Aufspaltung $\Delta\lambda > -0,10$, hat es nicht Struktur D.

Die Regeln 2) und 3) sind bei Grenzfällen in bezug auf Regel 1) zur Entscheidung heranzuziehen.

Bei Diarylsulfonyl-Derivaten E ist die Identifizierung der SO_2 -Banden weniger einfach als bei Diarylsulfonyl-Derivaten D, bei denen sowohl die sym. als auch die asym. SO_2 -Banden als sehr intensive einfache oder Doppelbanden auf den ersten Blick zu erkennen sind. Bei Diarylsulfonyl-Derivaten E sind 2 sym. SO_2 -Banden vorhanden, davon beide oder auch nur eine aufgespalten. Es ist möglich, daß die längerwellige Aufspaltung der ersten und die kürzerwellige der zweiten zusammenfallen. Außerdem liegen im Bereich der sym. SO_2 -Schwingung sehr bzw. mittel-intensive Banden der -Amino-N-Heterocyclen (in KBr): XXI: 8,34 μ ; XXII: 8,20 und 8,74 μ ; XXIII: 8,62 und 8,74 μ ; XIX: 8,43 μ . Substituenten in

Verbindungstyp	R	R'	R''	Fp [°C]	Lit. 5)	nach 6)	λ_s , Nujol ζ	λ_s , KBr η)	λ_{as} , Nujol ζ	λ_{as} , KBr η)
	F	H	C ₆ H ₅	153	41		8,66	8,58	7,50	7,48
	F	H	p-acNH-C ₆ H ₄	219	42		8,68	8,68	7,53/(7,61) Y	7,55/(7,61) Y
	G	H	C ₆ H ₅	157-158	43	a ₂ '	8,59	8,57	7,34	7,33
	G	H	p-Cl-C ₆ H ₄	205-207	44	a ₂ '	8,52	8,51	7,30/Sh 7,35	7,28
	G	H	p-acNH-C ₆ H ₄	282-284	44	a ₂ '	8,53/(8,64)	8,54/8,65	7,30	7,29
	F	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	110-111	45		8,69	8,65	7,53/7,67	7,51/(7,67)
	F	C ₆ H ₅	p-Cl-C ₆ H ₄	106-107	45		8,63	8,60	7,49	7,46
	F	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	211-212	45		8,59/(8,68)	8,66	7,50/(7,60) Y	7,49/(7,59) Y
	F	C ₆ H ₅	p-O ₂ N-C ₆ H ₄	172-173	45,46		8,65	8,63	7,50	7,48
	F	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	102-103	45		8,68	8,68	7,47/(7,57)	7,48/(7,57)
	G	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	143	47	b ₁ , c ₁	8,44/8,52	8,43/8,52	7,33/7,38	7,31/7,38
	G	C ₆ H ₅	p-Cl-C ₆ H ₄	183-184	48	c ₁	8,61/(8,53)	8,57	7,25/(7,36)	7,23/(7,34)
	G	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	210-217	48	c ₁	8,63	8,59	7,32/(7,39)	7,26
	G	C ₆ H ₅	p-O ₂ N-C ₆ H ₄	220-222	48	a ₁ ', b ₁	8,60/(8,54)	8,60/8,54	7,24	7,23
	G	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	140-141	48	c ₁	8,60/(8,66)	8,60	7,29/(7,38)	7,28/(7,39)
	A/B	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	171-172	49		8,73	8,72	7,73	7,69
	A/B	p-Cl-C ₆ H ₄	p-Cl-C ₆ H ₄	201-202	29		8,69/Sh 8,65	8,67/Sh 8,64	7,50/7,61	7,49/7,61
	A/B	p-acNH-C ₆ H ₄	p-acNH-C ₆ H ₄	257	5		8,73	8,73	7,51/7,67 Y	7,52/7,68 Y
	A/B	p-O ₂ N-C ₆ H ₄	p-O ₂ N-C ₆ H ₄	267,5-270	5		8,68	8,66	7,65/7,74	7,65/7,73
	A/B	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	176-177,5	48		8,93/(8,77)	8,95/(8,77)	7,69	7,63
	C	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	128	19		8,62	8,58	7,37	7,35
	E	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	143	28	a ₂ ', b ₂	8,69/8,83	8,69/8,83	7,59/(7,69)/7,77	7,58/7,68/7,76
	E	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	143		c ₂	8,68/8,82	8,69/8,83	7,58/(7,68)/7,76	7,58/(7,69)/7,77
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	100-102		b ₁	8,72/8,84	8,72/8,83	7,65/7,74 Y	7,63/Sh 7,73 Y
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	160-162		b ₁	8,74/8,80	8,72/8,81	7,64/7,69 Y	7,62/7,68 Y
	E	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	159		b ₁	8,71/Sh 8,79	8,70/8,82	7,57/(7,70) Y	7,60/Sh 7,71 Y
	E	C ₆ H ₅	p-O ₂ N-C ₆ H ₄	152-157	32	a ₁ '	8,70/8,85	8,69/8,82	7,60/7,67	7,59/7,66
	E	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	165-167	32	a ₁ '	8,68/8,86	8,66/8,81	7,55/7,65	7,66/Sh 7,55
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	121		b ₁	8,72/8,84	8,71/8,83	7,67/7,70 Y	7,60
	E	C ₆ H ₅	p-Cl-C ₆ H ₄	160-161		b ₁	8,70/8,82	8,68/8,80	7,61/7,69 Y	7,59/7,66 Y
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	164		b ₁	8,67/8,86	8,73/8,84	7,56/7,64 Y	7,59
	E	C ₆ H ₅	p-Cl-C ₆ H ₄	207-208		b ₁	8,66/8,83	8,65/8,83	7,59	7,59
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	146-147		a ₂	8,72/8,80	8,73/Sh 8,82	7,57/7,72 Y	7,60/Sh 7,72 Y
	E	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	146-147		c ₂	8,69/8,78	8,70/8,79	7,57/7,71 Y	7,56
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	233-240		a ₂	8,67/8,87	8,68/8,85	7,59/7,71 Y	7,60/(7,71) Y
	E	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	172-174		a ₁ ', b ₁ , c ₁	8,73/(8,81)	8,73/8,83	7,58/7,78 Y	7,58/7,77 Y
	E	C ₆ H ₅	p-H ₃ C-C ₆ H ₄	149		b ₁	8,72/8,79	8,71/8,77	7,60/7,68/7,76 Y	7,60/Sh 7,67/7,76 Y
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	178-179		b ₁	8,73	8,68/Sh 8,80	7,61/7,68/7,74 Y	7,58/Sh 7,65/7,73 Y
	E	C ₆ H ₅	p-H ₃ C-C ₆ H ₄	107-109	32	a ₁ '	8,74/8,82	8,72/Sh 8,82	7,56/(7,64)/7,70 Y	7,59/Sh 7,72 Y
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	149-150	32	a ₁ '	8,75	8,74/Sh 8,80	7,60/7,75 Y	7,60/(7,72) Y
	E	C ₆ H ₅	p-H ₃ C-C ₆ H ₄	167-167,5	31,48	a ₁ ', b ₁	8,68/8,83	8,67/8,82	7,64/7,67	7,69/Sh 7,57
	E	C ₆ H ₅	p-O ₂ N-C ₆ H ₄	197-198	31,48	a ₁ ', b ₁	8,74/8,80	8,72/8,81	7,69/Sh 7,63	7,61/7,68
	E	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	188-189	49		8,69	8,65-8,71	7,60/Sh 7,65	7,60/7,65
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	220-221	50		8,74	8,74	7,60/(7,73) Y	7,59/(7,74) Y
	E	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	131	51		8,69/(8,85)	8,69/(8,83)	7,62	7,60
	E	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	218-220	52		8,74	8,74	7,60/(7,71) Y	7,60/7,72 Y
	E	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	145		a ₁ ', a ₂ '	8,70	8,67	7,65	7,60
	E	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	130		a ₁ '	8,72	8,70	7,60/(7,70) Y	7,57/Sh 7,66 Y
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	182-184		a ₂ ', b ₂	8,76/(8,94)	8,77/(8,94)	7,60/(7,70) Y	7,57/(7,64) Y
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	148-149		a ₂ ', b ₂	8,69/(8,89)	8,68/(8,89)	7,63	7,59
	E	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	148-149		c ₂ , c ₁	8,70/(8,90)	8,63/(8,89)	7,61	7,58
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	151		a ₁ '	8,54/8,74	8,53/8,70	7,60/Sh 7,68 Y	7,61/Sh 7,66 Y
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	180-181		a ₁ '	8,69/Sh 8,82	8,70	7,58/7,64 Y	7,59/7,65 Y
	E	C ₆ H ₅	p-acNH-C ₆ H ₄	173-174	53	b ₂ , a ₂ '	8,54/8,72	8,53/8,70	7,58	7,57/Sh 7,68 Y
	E	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅							

ArSO₂ können auch die Identifizierung der asym. O₂-Banden erschweren. In deren Bereich fällt bei Ar = p-H₃ (O-NH-C₆H₅) die C-N-Valenzschwingung (λ = 8,00–7,41 μ, ν' = 1250–1350 cm⁻¹) für aromatische Amine^{37c} bzw. bei Ar = p-O₂N-C₆H₅ die sym. NO₂-Bande (λ = 7,69–7,35 μ, ν' = 1300–1360 cm⁻¹^{37d}). Es kommt vor, daß auf Kosten dieser Banden die SO₂-Bande verstärkt wird und umgekehrt, so daß mehrmals nicht sicher zu entscheiden war, welche von 2 Banden die SO₂-Bande ist (in Tabelle 5 mit γ bzw. δ gekennzeichnet).

Für Diarylsulfonyl-Derivate E sind in Tabelle 5 immer die langwelligsten sym. SO₂-Banden bzw. deren Aufspaltungen registriert. Daneben ist bei allen Diarylsulfonyl-Derivaten E im Bereich von 8,35–8,55 μ eine zweite, in Tabelle 5 nicht aufgeführte einfache bzw. Doppelbande vorhanden. Diese bzw. mindestens eine Aufspaltung ist sehr intensiv, genau wie mindestens eine der aufgeführten sym. SO₂-Banden.

Bei Diarylsulfonyl-Derivaten E sind stets sehr intensive innerhalb des in Tabelle 4 angegebenen Bereiches liegende asym. SO₂-Banden vorhanden. Daneben kann man aber auch intensive Banden um 7,25 μ finden. Die Intensität dieser Banden nimmt bei Verminderung der Konzentration deutlich stärker ab als die Intensität der registrierten Banden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß es sich um blauverschobene asym. SO₂-Banden handelt, die den oben erwähnten blauverschobenen sym. SO₂-Banden entsprechen. Mit Sicherheit blauverschobene und nicht blauverschobene asym. SO₂-Banden finden sich bei Diarylsulfonyl-Derivaten von 3-Amino-2-phenyl-pyrazolin (z. B. XXXI). Die ersteren ordnen wir SO₂ am endocyclischen N, die letzteren SO₂ am exocyclischen N zu, womit gleichzeitig feststeht, daß diese Diarylsulfonyl-Derivate nicht die Struktur D haben.

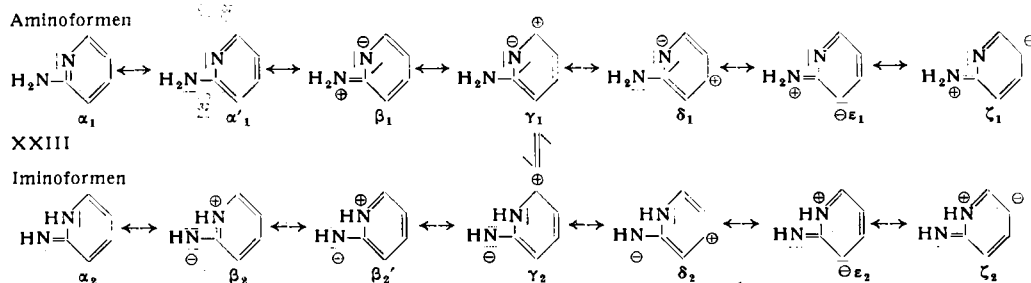
Die eventuelle Existenz blauverschobener asym. SO₂-Banden bei Diarylsulfonyl-Derivaten E wurde in der Regel 1a) mit berücksichtigt.

Verschiebung nach höheren Wellenzahlen wurde auch für die C=O-Valenzschwingung beobachtet, und zwar dann, wenn elektronenanziehende Nachbarn vorhanden sind^{40c}). Im Falle der Carbonylbanden ist sie auf eine Erhöhung der C=O-Bindungsordnung durch Vergrößerung der Elektronegativität des C-Atoms zurückzuführen. Für die SO₂-Banden dürfte ähnliches gelten.

sulfonierungsprodukte gesichert sind, interessiert die Frage, ob man diese und die Bildungsmechanismen zu Unterschieden in Beziehung bringen kann, die bei den Aminen zu suchen sind. Es muß sich um differenzierte Eigenschaften der Amine handeln, von denen die Aktivierungsenergie und damit die Geschwindigkeit der Reaktion mit ArSO₂⁺ sowie die Stabilisierung der primären Reaktionsprodukte abhängt, d. h. um Abstufungen der Nucleophilität von N¹ oder N² bzw. der Energiedifferenzen zwischen den beiden tautomeren Formen der Amine.

Nach der *Tschitschibabinschen* Definition unterscheiden sich Tautomere in der Stellung eines Protons (H⁺) sowie in der Elektronenverteilung, so daß üblicherweise die Aminoformen der α-Amino-N-Heterocyklen mit 2 Substituenten (von denen einer H sein muß) am exocyclischen N und mit endocyclischer C=N-Bindung (α₁, α₁'), die Iminoformen mit einem Substituenten am exocyclischen N und mit exocyclischer C=N-Bindung (α₂) formuliert werden. Da die Einstellung des tautomeren Gleichgewichtes sehr schnell erfolgt, gelang noch nie die Isolierung eines der beiden Tautomere. Deshalb sind an beiden die gesuchten Eigenschaften zu diskutieren, wozu die extremen Formulierungen α₁, α₁' bzw. α₂ nicht ausreichen. Die Gewichte der insgesamt den Grundzustand beschreibenden mesomeren Grenzformen der Amine sind abzuschätzen. Von den überhaupt möglichen sind in den Formel-Zusammenstellungen nur die berücksichtigt, deren Beteiligung am Grundzustand wesentlich ist oder von Amin zu Amin wechselt, weshalb z. B. *Dewar*-Strukturen weggelassen sind.

Zu α₁, α₁' gibt es z. B. mesomere Formulierungen mit der Elektronenverteilung von α₂ (u. a. β₁). Da aber gerade die Elektronenverteilung in den Aminen interessiert, würde der uneingeschränkte Gebrauch der Begriffe Amino- und Iminoform zu Mißverständnissen führen. Im folgenden sollen daher Aminoformen solche mit zwei Substituenten am exocyclischen N, Iminoformen solche mit je einem Substituenten am exocyclischen N und endocyclischen N sein. Sind aber die gemäß der *Tschitschibabinschen* Formulierung festgelegten Elektronenverteilungen gemeint, so gebrauchen wir

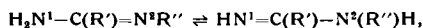


4. Zusammenhang zwischen Struktur der Amine, Bildungsmechanismus und Konstitution ihrer Arylsulfonylderivate

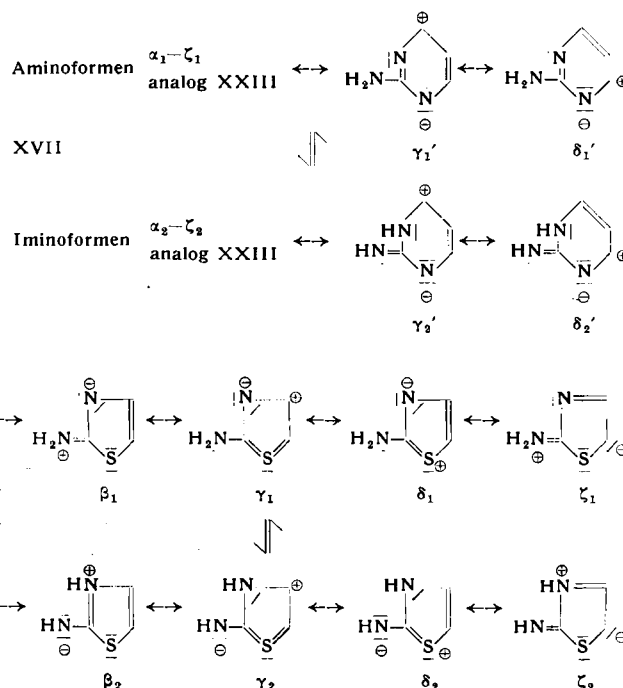
4.1 Primärreaktionen der Arylsulfonierung

a) Nucleophiler Charakter des cyclischen Amidinsystems

Die α-Amino-N-Heterocyklen sind cyclische Amidine mit dem System



an deren endocyclisches N (N²) oder exocyclisches N (N¹) ArSO₂-Kationen (ArSO₂⁺) addiert werden. Die Aktivierungsenergie hierfür ist umso geringer, je ausgeprägter der nucleophile Charakter von N¹ oder N² ist. Man könnte annehmen, Reaktionsbedingungen und Reaktionsprodukte beim Umsatz zwischen einem ArSO₂⁺-liefernden Stoff und einem α-Amino-N-Heterocyclus seien bei so formal ähnlichen Partnern recht ähnlich. Tatsächlich bestehen auffällige Unterschiede, die bisher nicht bekannt waren oder nicht richtig gedeutet wurden, da das jeweils vorhandene Material zu beschränkt war. Nachdem die Konstitutionen der Aryl-



die Bezeichnungen „Aminoformen“ (α_1, α_1' ; β_2, β_2') und „Iminoformen“ (α_2, β_1) (siehe auch Abschnitt 4.1c).

Als Bezugssubstanz soll XXIII dienen, da sich XXIII u. a. noch ohne ArSO_2^\oplus -Überträger arylsulfonieren läßt, aus XXIII Diarylsulfonyl-Derivate D und E darstellbar sind und bei XXIII weder die Bildung von E noch die von D gegenüber der von Monoarylsulfonyl-Derivaten besonders begünstigt ist. XXIII zeigt ein mittleres Verhalten relativ zu den übrigen Aminen, z. B. zu XXI und XVII.

Die Grenzstrukturen γ - ζ , die für Amino- und Iminoformen jeweils analoge Elektronenverteilungen haben, weisen auf Einflüsse hin, die den nucleophilen Charakter des Amidinsystems stärken oder schwächen. In den Grenzformen β ist je eines der beiden N-Atome des cyclischen Amidinsystems auf Kosten des anderen negativiert und damit elektrophile Substitution an ihm begünstigt. Dieser Effekt ist jeweils parallel dem von γ und δ und wird von ϵ, ζ, γ' und δ' beeinträchtigt. Die Beteiligung der polaren Strukturen γ und δ am Grundzustand ist, wie vom Pyridin bekannt, zu beachten, da bei ihnen N auf Kosten eines weniger elektronegativen Atoms (C oder S) negativiert ist.

Die Mitwirkung von γ an der tatsächlichen Ladungsverteilung in den Aminen zeigt sich u. a. an der schweren Arylsulfonierbarkeit von XXI, wenn es einen elektronenanziehenden Substituenten, z. B. Phenyl, in 4-Stellung trägt^{51,52}) und an der Erleichterung des Eintritts eines zweiten ArSO_2^\oplus durch Gruppen mit (+I)- oder (+M)-Effekt, z. B. Methyl oder Methoxy in 2- und 6-Stellung von 4-Aminopyrimidin. Die Mitwirkung von ϵ und ζ zeigt sich u. a. an der Begünstigung elektrophiler Reaktionen in 5-Stellung bei XXI und in 3- und 5-Stellung bei XXIII. Auf die Einflüsse von Grenzformen mit der Gruppierung $\text{H}_2\text{N}=\text{C}$ weist schließlich die IR-Frequenzerhöhung der beiden C-N-Schwingungen von XXIII, XXI und XVII relativ zum Anilin und 3-Aminopyridin^{60,61}) hin, doch dürfte das eher ϵ und ζ betreffen als β_1 , da die Erhöhung bei XVII > XXIII > XXI ist.

Die Gewichte der beiden entgegengesetzt negativierten Strukturen β_1 und β_2 relativ zu den unpolaren Strukturen α_1, α_1' und α_2 sind nicht bei jedem Amin gleich. Dies wird dadurch symbolisiert, daß β_2 entweder nur einmal oder wegen der Möglichkeit zweier *Kekulé*-Strukturen zweimal formulierbar ist. Der Einfluß von γ, δ, ϵ und ζ ist von Amin zu Amin verschieden.

Führt man in die Aminoform von XXIII ein zweites Ring-N-Atom in m-Stellung zum ersten ein, so wird das Gewicht von γ_1 und δ_1 verringert, denn es treten zusätzlich γ_1' und δ_1' auf, und das Gewicht von ϵ_1 und ζ_1 zu Ungunsten von β_1 erhöht, da CH durch das negativere N-Atom ersetzt ist. Tritt analog ein zweites N-Atom in die Iminoform von XXIII, so wird die durch γ_2 und δ_2 symbolisierte Negativierung des exocyclischen N geringer. Wie bei den Aminoformen gewinnen ϵ_2 und ζ_2 an Gewicht auf Kosten von β_2 , das aber, im Gegensatz zur Aminoform, doppelt vertreten ist.

Beim Übergang von XXIII zu XVII verringert sich also der nucleophile Charakter beider Amidin-N-Atome, doch ist dieser Effekt beim endocyclischen N stärker als beim exocyclischen N.

Bei XXI sind im Gegensatz zu XXIII α_1 bzw. β_2 , d. h. die Grenzformen, bei denen das endocyclische N nicht negativiert bzw. das exocyclische N negativiert ist, nur einmal vorhanden. Außerdem fallen beide kompensierenden Formen ϵ weg. Tritt in XXI in m-Stellung zum endocyclischen N ein zweites N-Atom in den Ring, so sind analog den Änderungen beim Übergang von XXIII zu XVII zusätzliche Grenzformen γ_1', δ_1' und γ_2' möglich und die Gewichte der Formen ζ erhöht. 2-Amino-thiodiazol-(1.2.4) müßte schwer zu arylsulfonieren sein, was der Fall ist⁶²).

Relativ zu XXIII nimmt bei XXI, da ϵ wegfällt, der nucleophile Charakter des cyclischen Amidinsystems noch zu. Außerdem wird der endocyclische N auf Kosten des exocyclischen N nucleophiler.

Der Eintritt eines zweiten N-Atoms in den Ring in o- oder p-Stellung zum ersten hat keine so starke Wirkung auf das Amidinsystem wie der Eintritt in m-Stellung, jedoch setzt auch er den nucleophilen Charakter herab.

Die Aminoheterocyclen sind in einer Reihe anzuordnen, in der sich von links nach rechts der nucleophile Charakter des Amidinsystems verringert. Außerdem wird der nucleophile Charakter des endocyclischen N zugunsten des exocyclischen N nach rechts zunehmend abgeschwächt: XXI / XXII / XXIII / 2(4)-Amino-pyrimidin.

⁵¹) K. Tsuda u. Sh. Sakamoto, J. pharmac. Soc. Japan 68, 105 [1948]; Chem. Abstr. 47, 7463 [1953].

⁵²) J. D. S. Goulden, J. chem. Soc. [London] 1952, 2939.

⁵³) C. L. Angyal u. R. L. Werner, J. chem. Soc. [London] 1952, 2911.

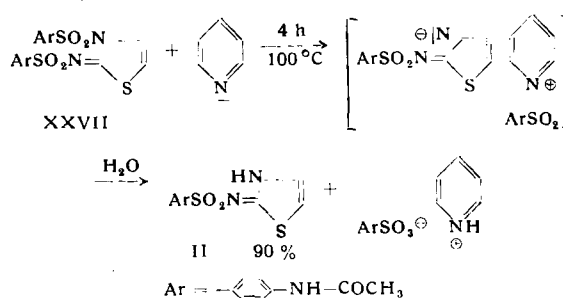
⁵⁴) J. Goerdeler, Chem. Ber. 87, 57 [1954].

Es sei darauf hingewiesen, daß die Anordnung der gleichen Amine nach ihrer Basizität (vgl. Abschnitt 4.1c, Tabelle 6) eine andere ist, doch gibt es noch mehr nucleophile Reaktionen mit Aminen⁶³), bei denen Basizität und Nucleophilie nicht parallel gehen.

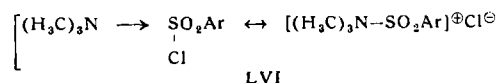
Die angestellten Überlegungen führen zum Verständnis des überraschend unterschiedlichen Verhaltens der Aminoheterocyclen gegenüber ArSO_2^\oplus . XXI, XXII und XXIII reagieren unter milden Bedingungen (vgl. Tabelle 1), am leichtesten XXI, schlechter XXII, die in der Reihe links stehen, bilden schon mit 1 Mol ArSO_2Cl Diarylsulfonyl-Derivate E.

Das Verhältnis Diarylsulfonyl-Derivat: Monoarylsulfonyl-Derivat ist z. B. beim Umsatz von 1 Mol XXI mit 1 Mol VII (in Aceton) 1:1, mit 1,6 Mol VII 7:1⁵⁵).

Die rechts stehenden 2- und 4-Amino-pyrimidine lassen sich nur noch in Gegenwart von Pyridin^{64 a, 65, 66}) bzw. Dimethylalkylaminen^{67, 23, 63}) arylsulfonieren. Besonders vorteilhaft ist das letztere Verfahren. Die Funktion des Pyridins als ArSO_2^\oplus -Überträger demonstriert z. B. folgender Umsatz⁶⁹):



Trimethylamin als ArSO_2^\oplus -Überträger studierten in letzter Zeit Loop²³) sowie Horner⁷⁰). Beide erhielten in indifferenten Lösungsmitteln aus Trimethylamin und ArSO_2Cl ($\text{Ar} = \text{p}-\text{H}_3\text{CCO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4$ bzw. C_6H_5) 1:1-Addukte mit einer lockeren N-S-Bindung, die Loop als Dipol-Dipol-Bindung auffaßt. Horner schreibt ihnen die Resonanzstruktur LVI zu.



In Übereinstimmung mit der Abnahme des nucleophilen Charakters des cyclischen Amidinsystems kann man XXIII noch gut ohne ArSO_2^\oplus -Überträger arylsulfonieren, α -Aminopyrimidine dagegen schlecht. Da aber bei den rechts stehenden α -Aminopyrimidinen das exocyclische N am stärksten auf Kosten des endocyclischen N negativiert ist, erhält man mit Trimethylamin aus 1 Mol XXIII und 1 Mol VII das Monoarylsulfonyl-Derivat XI, aus 1 Mol 4-Amino-2,6-dimethyl-pyrimidin (XIX) und 1 Mol VII dagegen ein Gemisch von Monoarylsulfonyl-Derivat A/B und Diarylsulfonyl-Derivat D.

Wie schon erwähnt, wirken darüber hinaus Substituenten mit (+I)- oder (+M)-Effekt in 4,6- bzw. 2,6-Stellung des Heterocyclen der Verminderung des nucleophilen Charakters der α -Aminopyrimidine gegenüber XXIII entgegen. Dem gleichen Substituenteneffekt ist auch die Verringerung der Acidität (Vergroßerung von pK_aS , vgl. Abschnitt 4.1c, Tabelle 8) bei C-methylsubstituierten Monoarylsulfonyl-Derivaten von XVII zuzuschreiben.

⁶³) H. Bretschneider u. W. Klötzer, Mh. Chem. 87, 125 [1956].

⁶⁴) F. Mietzsch u. R. Behnisch: Therapeutisch verwendbare Sulfonamid- und Sulfonverbindungen. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1955, S. 71(a); S. 77(b); S. 95(c).

⁶⁵) Geigy, Schwyz, P. 220347; Chem. Zbl. 1943, I, 2320.

⁶⁶) Ciba, Ö. P. 166919; Chem. Zbl. 1943, I, 50.

⁶⁷) W. Loop u. E. Lührs, D.P.-Anmeldung N 6534 (1952).

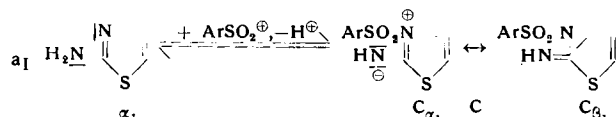
⁶⁸) Ciba, F. P. 1132536; Chem. Zbl. 1958, 14392.

⁶⁹) G. Malewski, Diplomarbeit, Universität Jena 1956.

⁷⁰) L. Horner u. H. Nickel, Liebigs Ann. Chem. 597, 20 [1955].

b) Addition von ArSO_2 an das endocyclische N (a_1) oder exocyclische N (b_1)

Bisher nahm man an⁷¹⁾, die Arylsulfonierung begänne mit der Anlagerung von ArSO_2^\oplus an das endocyclische N (vgl. Abschnitt 4.1c). Die primäre ArSO_2^\oplus -Addition erfolgt aber bereits bei dem links stehenden XXI am endocyclischen N (a_1) und exocyclischen N (b_1). Je weiter rechts in der Reihe das Amin steht, desto ungünstiger wird a_1 . Das Gewicht C_{α_1} -analoger Formen mit einer wegen der Positivierung von N und S gelockerten N-S-Bindung wird nach rechts größer. So gelang es bisher nur, von XXI eine wenig stabile Verbindung C zu isolieren.



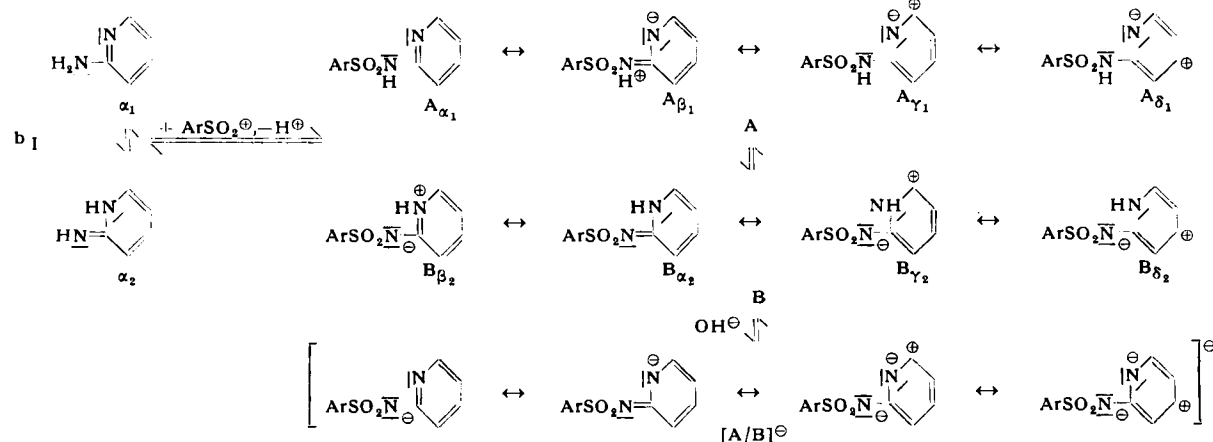
Wir haben deshalb und wegen der Sekundärreaktionen a_1 mit XXI, b_1 mit XXIII formuliert, was aber nicht bedeuten soll, daß XXI nur nach a_1 und XXIII nur nach b_1 reagieren könne.

Beständiger als C müssen Monoarylsulfonyl-Derivate mit ArSO_2 am endocyclischen N von Aminen sein, bei denen ein quasiaromatisches System und damit C_{α_1} nicht möglich ist. So bildet 2-Amino- Δ^2 -thiazolin Monoarylsulfonyl-Derivate, in denen ArSO_2 am endocyclischen N sitzt, mit $\text{Ar} = p\text{-H}_3\text{CCO-NH-C}_6\text{H}_4$, $p\text{-H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$, $p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$ ⁷²⁾ und $p\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$ ⁷³⁾. Diese spalten im Gegensatz zu XXIV mit verdünnter Schwefelsäure nicht ArSO_2 ab, sondern unter Übergang in die 3-Arylsulfonyl-thiazolidone-(2) Ammoniak.

Das nach b_1 gebildete Monoarylsulfonyl-Derivat ist auch dissoziiert formuliert. Man muß damit rechnen, daß in alkalischen Milieu das Anion reagiert, das für die Tautomeren A und B das gleiche ist.

Die primäre ArSO_2^\oplus -Addition nach a_1 und b_1 gibt formal ohne Aufhebung der Mesomerie, also ohne zusätzlichen Energieaufwand, von allen Aminen mesomeriestabilisierte Kationen, die unter Abspaltung von H^\oplus wiederum ohne Aufhebung der Mesomerie in Monoarylsulfonyl-Derivate C bzw. A/B übergehen. Von beiden stehen nur die Grenzformen in der Formelübersicht, die zur Diskussion der Sekundärschritte nötig sind. Die übrigen ergeben sich analog aus den entsprechenden Aminformeln.

Selbstverständlich wirkt das elektronenanziehende ArSO_2 auf die Elektronenverteilung im arylsulfonierten Amin ein, noch mehr, wenn Ar Substituenten mit (-I)- oder (-M)-Effekt (in o- oder p-Stellung von ArSO_2) enthält. Die Größe dieses Einflusses ist, wenn man Arylsulfonierungen mit jeweils demselben ArSO_2 vergleicht, konstant, die Wirkung von Amin zu Amin wechselnd. Obwohl



ArSO_2 -Substituenteneinflüsse nicht der Gegenstand dieser Arbeit sind, zeigt ein Blick auf Tabelle 5, daß die zur Diskussion stehenden Eigenschaften der Amine den stärkeren Einfluß haben.

⁷¹⁾ S. J. Angyal, Austral. J. sci. Res., Ser. A, 5, 374 [1952].

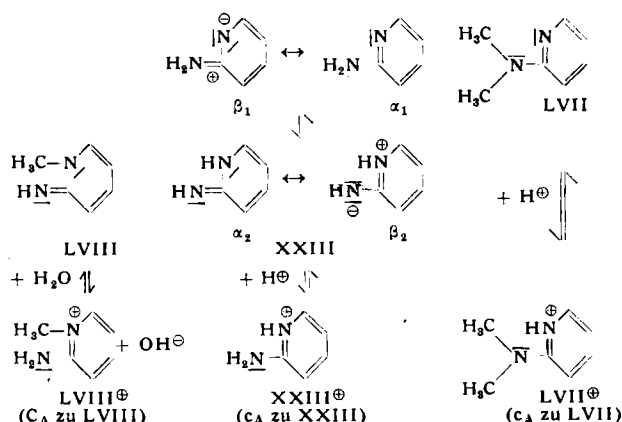
⁷²⁾ J. H. Hunter u. H. G. Kolloff, J. Amer. chem. Soc. 65, 156 [1943].

⁷³⁾ E. Fromm u. R. Kapeller-Adler, Liebigs Ann. Chem. 467, 244 [1928].

c) Tautomerie und Elektronenverteilung der Aminoheterocyclen und ihrer Monoarylsulfonyl-Derivate

Die unter a) und b) entwickelten Vorstellungen sind durch physikalisch-chemische Befunde zu stützen. Aus dem Vergleich der IR-Spektren von XXIII^{60, 61)}, XXI^{61, 74)} sowie von XVII und anderen α -Amino-pyrimidinen^{60, 75, 76, 61)} (kristallin oder in Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff) mit denen festgelegter Iminoformen bzw. Aminoformen folgt, daß XXIII, XXI und XVII überwiegend in der Aminoform vorliegen. Interessanter sind die UV-Spektren, die Indikatoren für die Elektronenverteilung sind und in verschiedenen Lösungsmitteln aufgenommen werden können. Abgesehen von falschen⁷⁷⁾, bereits korrigierten⁷⁸⁾ Aussagen, geben sie folgende Aufschlüsse:

Das UV-Spektrum von XXIII gleicht in ätherischer und saurer Lösung dem von 3-Aminopyridin und LVII (festgelegte „Aminoformen“), das von LVIII (festgelegte „Iminoform“) weicht in Äther deutlich ab⁷⁹⁾. Kann LVIII H^\oplus addieren, z. B. in wäßriger Lösung, so wird das UV-Spektrum dem von XXIII sehr ähnlich.



„Aminoformen“: α_1 , β_2 ; LVII; LVIII⁺, XXIII⁺, LVII⁺
„Iminoformen“: β_1 , α_2 ; LVIII

Aminoformen: β_1 , α_1 ; LVII
Iminoformen: α_2 , β_2 ; LVIII
zur Definition vgl. Abschnitt 4.1a); c_A = konjugierte Säure.

Analog verhalten sich 2- und 4-Aminopyrimidin (XVII und LIX). Ihre UV-Spektren sind in wäßrig-alkalischem und -saurem Milieu denen ihrer am exocyclischen N mono- und dimethylierten Derivate (festgelegte „Aminoformen“)

⁷⁴⁾ J. N. Scheinker, W. W. Kuschkin u. I. J. Postowskii, J. physik. Chem. [russ.] 31, 214 [1957].

⁷⁵⁾ D. J. Brown, E. Hoerger u. S. F. Mason, J. chem. Soc. [London] 1955, 4035.

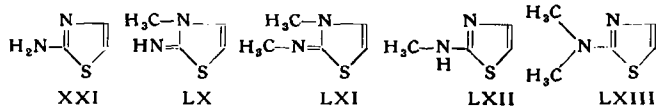
⁷⁶⁾ L. N. Short u. H. W. Thompson, J. chem. Soc. [London] 1952, 168.

⁷⁷⁾ E. A. Steck u. G. W. Ewing, J. Amer. chem. Soc. 70, 3397 [1948].

⁷⁸⁾ S. J. Angyal u. C. L. Angyal, J. chem. Soc. [London] 1952, 1461.

⁷⁹⁾ L. C. Anderson u. N. V. Seeger, J. Amer. chem. Soc. 71, 340 [1949].

sehr ähnlich. Die UV-Spektren ihrer am endocyclischen N methylierten Derivate (festgelegte „Iminoformen“) weichen in wässrig-alkalischem Milieu deutlich ab, werden aber bei $p_H = 7$ denen von XVII und LIX ähnlich^{80,75}). Die Bildung der konjugierten Säuren ist bei „Iminoformen“ von XXIII und XVII mit dem Übergang in die „Aminoformen“ verbunden. In den konjugierten Säuren von XVII sowie von XXIII sitzt H^+ am endocyclischen N. Während XXIII und XVII in Lösung überwiegend in der „Aminoform“ existieren, ist die Entscheidung bei XXI schwierig.



Die Lage der UV-Absorptionsmaxima von XXI und aller möglichen N-Methyl-Derivate von XXI ($\lambda = 255-260$ m μ) ist sehr ähnlich. Wir³²) stellten dies fest für XXI in Äthanol, 0,1 n NaOH und 0,1 n HCl, LX·HCl und LXI·HCl in Wasser sowie LXII und LXIII in Äthanol-Wasser (1:1), desgl.⁸¹) für XXI, LX, LXI und LXII.

Dies führte zu falschen Bandenzuordnungen, als zum ersten Male versucht wurde⁹), durch UV-Spektrenvergleich zwischen I, dem am exocyclischen N (IV) und dem am endocyclischen N (III) methylierten I für I die tautomere Formel A oder B festzulegen. Die UV-Spektren (in Äthanol) von I und III ($\lambda_{max} = 260$; 285–290 m μ) sind nahezu identisch, während das von IV ($\lambda_{max} = [262]; 285-290$ m μ) deutlich abweicht⁸⁵). Nach⁹) sollte das Maximum bei 260 m μ für eine Imino-thiazolin-Gruppierung in I charakteristisch sein. Aus der Identität der UV-Spektren von I und III folgt zwar, daß I in äthanolischer Lösung ganz überwiegend in der „Iminoform“ vorliegt. Die Bande bei 260 m μ ist aber nicht charakteristisch hierfür (s. o.). Sie wird in saurer Lösung unterdrückt und ist demnach^{82,88}) dem Sulfanilamid-Anteil von I zuzuordnen.

Da wir durch eigene Untersuchungen (s. u.) die Behauptung^{9,35}) bestätigen konnten, in den UV-Spektren von Arylsulfonyl-Derivaten von XXIII gebe es eine für die „Iminoform“ charakteristische Bande (λ ca. 320 m μ), und uns außerdem daran gelegen war, die Struktur von XXIV evtl. mit Hilfe seines UV-Spektrums zu bestimmen (in Methanol $\lambda_{max} = 261$; [274] m μ), überprüfen und bestätigen wir³²) die Angaben von^{82,88}).

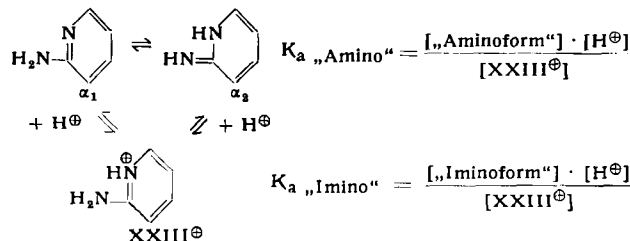
Obwohl es in wässriger und alkoholischer Lösung für XXI und Derivate von XXI keine für die „Amino-“ oder „Iminoformen“ charakteristischen Lagen der UV-Absorptionsmaxima gibt, sind in Lösungsmitteln, in denen H^+ nicht addiert werden kann (Heptan, Dioxan), feinere Unterschiede zwischen LX und LXI (festgelegte „Iminoformen“) sowie LXII erkennbar, die sich auch noch in alkoholischer Lösung in einer Verbreiterung der Banden der „Iminoformen“ (LX, LXI) bemerkbar machen⁷⁴). Diese Verbreiterung gibt es nicht bei XXI, LXII und LXIII in alkoholischer Lösung sowie in 0,1 n HCl und ebenfalls nicht bei LX und LXI in 0,1 n HCl.

Auch bei „Iminoformen“ von XXI ist die Bildung der konjugierten Säuren mit dem Übergang in die „Aminoform“ verbunden. Wie bei XXIII und XVII steht auch bei XXI H^+ in den konjugierten Säuren am endocyclischen N.

Die Addition von H^+ an XXIII, XXI oder XVII muß deshalb nicht am endocyclischen N, sie kann ebenso über β_2 am exocyclischen N erfolgen. So oder so führt die H^+ -Addition zur gleichen konjugierten Säure, wogegen bei der $ArSO_3^+$ -Addition gemäß α_1 oder β_1 verschiedene Produkte entstehen. Es ist also nicht erlaubt (vgl. 4.1 b), aus der Stellung von H^+ am endocyclischen N der konjugierten Säuren von XXIII, XXI und XVII darauf zu schließen, der Primärschritt der Arylsulfonierung sei die Addition von $ArSO_3^+$ am endocyclischen N des Aminoheterocyclus.

Eine einfache Überlegung^{78,75}) führt zu Gleichung (1). Da aus den UV-Spektren folgt, daß bei „Amino-“ und „Iminoformen“ von XXIII, XXI und XVII der Übergang in die konjugierten Säuren mit dem Übergang in die „Aminoform“ verbunden ist, ist der absolute Betrag von ΔF (Gleichung 2) die bei der Umwandlung der „Amino-“

in die „Iminoform“ zuzuführende Energie. Je größer $|\Delta F|$, umso mehr sind die „Aminoformen“ energetisch begünstigt, in denen das endocyclische N nicht negativiert (α_1, α_1') bzw. das exocyclische N negativiert (β_2, β_2') ist, und umso ungünstiger werden die „Iminoformen“, bei denen das endocyclische N negativiert (β_1) bzw. das exocyclische N nicht negativiert (α_2) ist (vgl. Abschnitt 4.1a). Die Werte von $|\Delta F|$ (Tabelle 6) ändern sich im Sinne der im Abschnitt 4.1a aufgestellten Reihe.



$$K_{\text{taut}} = \frac{[„Aminoform“]}{[„Iminoform“]} = \frac{K_{a \text{ „Amino“}}}{K_{a \text{ „Imino“}}}; \quad (2) \quad \Delta F = -RT \cdot \ln K_{\text{taut}} \quad (1)$$

Als Säuredissoziationskonstante (K_a) der konjugierten Säure der „Iminoform“, $K_{a \text{ „Imino“}}$, verwendet man in (1) näherungsweise K_a des am endocyclischen N methylierten Amins. Für K_a der konjugierten Säure der „Aminoform“, $K_{a \text{ „Amino“}}$, kann man näherungsweise K_a des am exocyclischen N dimethylierten Aminoheterocyclus bzw. K_a des ja überwiegend in der „Aminoform“ vorliegenden Aminoheterocyclus selbst in Gleichung (1) einsetzen und erhält so $|\Delta F|$ bzw. $|\Delta F'|$. In Tabelle 6 sind außerdem die pK_a -Werte der Amine (pK_1), ihrer am endocyclischen N monomethylierten (pK_2) und am exocyclischen N dimethylierten (pK_3) Derivate nach^{78,75}) angegeben.

Amino-heterocyclus	pK_1	pK_2	pK_3	$ \Delta F $ [kcal/Mol]	$ \Delta F' $ [kcal/Mol]
2-Amino-thiazol (XXI)	5,39	9,65			5,8
2-Amino-pyridin (XXIII)	6,86	12,20			7,3
4-Amino-pyrimidin (LIX)	5,71	12,22	6,35	8,0	8,9
2-Amino-pyrimidin (XVII)	3,54	10,75	3,96	9,3	9,8

Tabelle 6. pK_a - und $|\Delta F|$ -Werte

Die Mesomerieenergie von Pyridin beträgt 43 kcal/Mol, die zusätzliche für die H_2N -Gruppe im Anilin 6 kcal/Mol⁸⁴). Vergleicht man damit $\Delta F'$ von XXIII, so zeigt sich, daß die Mesomerieenergie der „Iminoformen“ zwar geringer als die der „Aminoformen“ aber noch immer beachtlich ist.

Die Reaktion zwischen $ArSO_3^+$ und einem Aminoheterocyclus oder Monoarylsulfonyl-Derivat wird vom nucleophilen Charakter der beiden N-Atome des cyclischen Amidinsystems beeinflusst. Sie hängt außerdem von der Stabilität des primären Additionsproduktes ab. Zur Stabilisierung eines nach α_1 gebildeten Monoarylsulfonyl-Derivates C (vgl. Abschnitt 4.1b) ist eine Verschiebung der Elektronenverteilung in Richtung „Iminoform“ (C_{β_1}) nötig. Sie ist umso unwahrscheinlicher, je größer $|\Delta F'|$. Dasselbe gilt für die Bildung von Diarylsulfonyl-Derivaten E. Theorie (Abschnitt 4.1a), ΔF -Werte (Tabelle 6) und die Ergebnisse der Arylsulfonierung (Abschnitt 3.2, 3.3) liefern übereinstimmende Aussagen.

Die Behauptung, die über Alkylkationen verlaufende Alkylierung der Aminoheterocyclusen mit Alkylhalogenid oder Dimethylsulfat und die $ArSO_3^+$ -Addition erfolge am gleichen, nämlich dem endocyclischen N-Atom^{71,78}), ist unhaltbar. Alkyl, ein Substituent mit (+I)-Effekt wirkt in anderem Sinne auf die Stabilisierung des Primärproduktes ein als das elektronenanziehende $ArSO_3$. XXI wird mit Methyljodid⁸⁵) und Dimethylsulfat⁹) am endocyclischen N, XXIII mit Methyljodid am endocyclischen N, XXIII-Na aber

⁸⁰) D. J. Brown u. L. N. Short, J. chem. Soc. [London] 1953, 331.

⁸¹) W. Wilson u. R. Woodger, J. chem. Soc. [London] 1955, 2943.

⁸²) J. M. Vandenbelt u. L. Doub, J. Amer. chem. Soc. 66, 1633 [1944].

⁸³) A. Maschke, M. Stein u. W. Trauer, Mh. Chem. 85, 168 [1954].

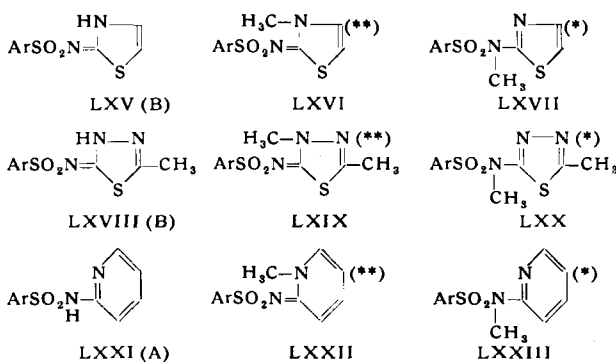
⁸⁴) L. Pauling: The Nature of the Chemical Bond. Cornell University Press, Ithaca, N.Y., 1948, S. 137.

⁸⁵) E. Nef, Liebigs Ann. Chem. 265, 108 [1891].

am exocyclischen N methyliert⁸⁸), aus XVII entsteht mit Methyljodid bei Raumtemperatur das Hydrojodid des am endocyclischen N methylierten XVII, das mit nNaOH leicht in das am exocyclischen N methylierte XVII übergeht⁷⁶). Alkylierung (vgl. Abschnitt 2.1) und Arylsulfonierung der Monoarylsulfonyl-Derivate erfolgen ebenfalls nicht immer analog. II wird am endocyclischen N alkyliert und arylsulfoniert, XI wird am endocyclischen N alkyliert, während ArSO₂ an den endocyclischen oder exocyclischen N treten kann. Selbst 4-(p-Acetylamino-benzolsulfonyl)-2,6-dimethylpyrimidin (LXIV), das sich nur noch am exocyclischen N arylsulfonieren läßt, wird mit Dimethylsulfat am endocyclischen N methyliert, und erst das Na-Salz des entacetylierten LXIV läßt sich mit Methyljodid am exocyclischen N methylieren²³). Es sei darauf hingewiesen, daß die Methylierung mit Diazomethan (vgl. Abschnitt 2.1) andere Ergebnisse liefert.

In Monoarylsulfonyl-Derivaten A/B ist die „Iminoform“ (A_{β1}, B_{α2}) die wahrscheinlichere, wenn man das Amidinsystem isoliert betrachtet. So erscheint das N-Atom als das weniger nucleophile, an dem das elektronenanziehende ArSO₂ sitzt (vgl. Abschnitt 4.1b, Formeln zu b₁). Wir wiesen bereits darauf hin, daß der ArSO₂-Einfluß gleichbleibend ist, seine Auswirkung aber nicht. Wo die Umwandlung der „Aminoform“ in die „Iminoform“ (vgl. Tabelle 6) noch relativ leicht, das Gewicht der am exocyclischen N negativierten mesomeren Grenzformen (β₂, β₂') noch relativ gering ist, ändert ArSO₂ in Monoarylsulfonyl-Derivaten A/B die Elektronenverteilung stärker zugunsten der „Iminoformen“. Mit Zunahme des Gewichtes von β₂, β₂' läßt das nach. Die Richtigkeit dieser zum Verständnis der Sekundärreaktionen der Arylsulfonierung (Abschnitt 4.2) und zur Zuordnung der Formulierungen A oder B führenden Überlegung ist an UV-spektroskopischen Untersuchungen der Monoarylsulfonyl-Derivate von XXI und XXIII zu demonstrieren.

In saurer Lösung oder in Lösungsmitteln, in denen eine Addition von H⁺ möglich ist, erfolgt bei Sulfonamiden (Ar = p-H₂N-C₆H₄) ein relativer Anstieg des Anteils an „Iminoform“. Der (+M)-Effekt der H₂N-Gruppe, der die Elektronenanziehung durch ArSO₂ schwächt und damit die „Aminoform“ begünstigt, wird durch die



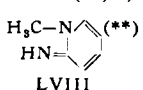
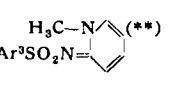
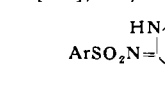
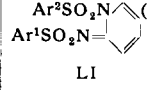
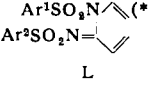
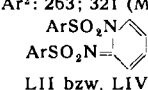
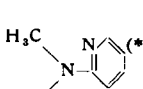
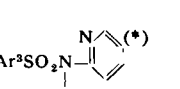
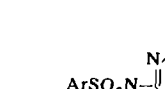
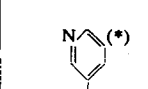
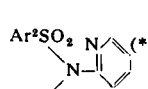
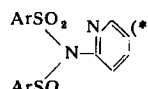



350 (Å); ca. 300 (W) ⁷⁹	250; 265; 323 (A) ³⁵	Ar ¹ : 249; [263]; [270]; 318 (M) Ar ² : [247]; 261; 318 (M)	265; [319] (M) ^α	266; [321] (M) ^β	Ar ¹ : [219]; [229]; 254; [272]; 344 (M) Ar ² : 263; 321 (M)
					
					
298 (Å) ⁷⁹	275 (A) ³⁵	Ar ³ : 270; 323 (A) ³⁵ Ar ⁴ : 220; [246]; 318 (M)	298 (Å) ^δ ⁷⁹	268; [273] (M) ^γ	Ar ¹ : 224; [254]; 259; 265; [272] (M) Ar ² : 269 (M)

Tabelle 7. λ_{max} für Derivate von 2-Amino-pyridin (XXIII)

^α) nicht identisch mit UV-Spektrum von L.

^β) nicht identisch mit UV-Spektrum von LI.

(Å) = Äther, (A) = Äthanol, (W) = Wasser, (M) = Methanol. Ar¹ = C₆H₅, Ar² = , Ar³ = , Ar⁴ = .

⁸⁸) A. E. Tschitschibabin u. Mitarbb., Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 814 [1921]; 67, 2215 [1928].

H⁺-Addition aufgehoben. Die Acylierung der p-H₂N-Gruppe begünstigt so gleichfalls die „Iminoform“. Deshalb enthält z. B. X in Dioxan⁴⁰) 99 %, in Äthanol ca. 70 %, in 0,5 n 50-proz. äthanolischer HCl ca. 30 %³⁵) und XI in Äthanol ca. 40 %⁹) „Aminoform“. I liegt in Äthanol neutral und sauer fast ausschließlich in der „Iminoform“ vor³⁵). Die Abstufungen der Nucleophilie des endocyclischen oder exocyclischen N sind an UV-Spektren im gleichen Lösungsmittel zu diskutieren.

Die UV-Spektren von LXV (Ar = C₆H₅ oder p-H₂N-C₆H₄) und LXVI in Äthanol sind nahezu identisch, das von LXVII weicht deutlich ab^{9, 35, 39}). Auch das UV-Spektrum von LXVIII (Ar = C₆H₅) in Äthanol ist dem von LXIX sehr ähnlich, und beide unterscheiden sich deutlich von dem von LXX. Über LXVIII (Ar = p-H₂N-C₆H₄) kann man keine Aussage machen, da die UV-Spektren beider N-Methyl-derivate nur wenig verschieden sind³⁹). Während also in Übereinstimmung mit unseren theoretischen Überlegungen Monoarylsulfonyl-Derivate A/B von XXI in Äthanol ganz vorwiegend in der „Iminoform“ B vorliegen, ist für Monoarylsulfonyl-Derivate von XXIII ein größerer Anteil von „Aminoform“ A zu erwarten.

Dieser Anteil ist unter Voraussetzung etwa gleicher Absorptionskoeffizienten von LXXI, LXXII und LXXIII aus der Extinktion einer für die „Iminoform“ charakteristischen Bande, λ_{max} = 323 mμ³⁵), zu berechnen und beträgt für LXXI (Ar = p-H₂N-C₆H₄) in Äthanol 70 %.

Da bei LXV und LXVI die Zuordnung einer für die „Iminoform“ charakteristischen Bande später als Irrtum erkannt wurde (s. o.), verglichen wir die UV-Spektren einer Anzahl festgelegter „Amino“- und „Iminoformen“ (**) von ArSO₂-Derivaten von XXIII (Tabelle 7), von denen stets nur die letzteren sowie LXXI in geringerer Intensität eine Bande im Gebiet von ca. 320–350 mμ zeigten. Diese erlaubt also tatsächlich die Bestimmung des Anteils an „Iminoform“ in LXXI.

Will man aus pK_a-Werten von Monoarylsulfonyl-Derivaten Folgerungen in bezug auf das Vorwiegen von „Amino-“ bzw. „Iminoformen“ und damit auf die relativ größere Nucleophilie des exocyclischen bzw. endocyclischen N ziehen, muß man sehr vorsichtig sein, was aus einigen Fehlschlüssen^{87 a, 40}) hervorgeht.

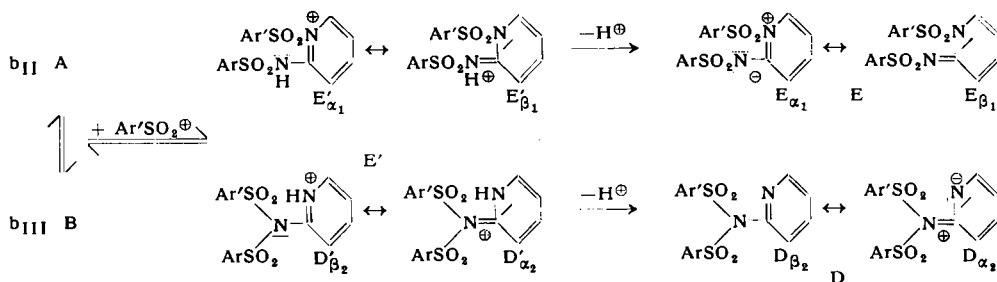
Einerseits soll die besonders geringe Acidität von X durch eine Beteiligung der „weniger sauren“ „Iminoform“ bedingt sein^{87 a}), andererseits soll sie ein Anzeichen dafür sein, daß bei X die Tendenz zum Vorliegen in der „Iminoform“ weniger ausgeprägt ist als in anderen Sulfonyl-Heterocyclen⁴⁰). Beides ist unhaltbar. I, das fast ausschließlich in der „Iminoform“ vorliegt, ist eine stärkere Säure (vgl. Tabelle 8) als X. LXXV, das eine stärkere Säure ist als X, liegt deshalb nicht bevorzugt in der „Iminoform“ vor, wie unsere theoretischen Überlegungen und die Ergebnisse der Arylsulfonierung zeigen. Wir weisen hier nur darauf hin, daß die Acidität der Sulfonylverbindungen umso geringer ist, je basischer der entsprechende Aminoheterocyclen ist, d. h. je größer pK_a, umso größer pK_aS.

^{87 a}) A. V. Willi u. W. Meier, Helv. chim. Acta 39, 54 [1956].

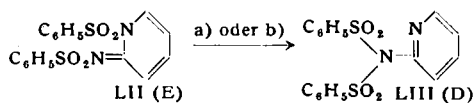
b) Von b_I ausgehende Sekundärreaktionen

Die von b_I ausgehenden Sekundärreaktionen sind mit den Monoarylsulfonyl-Derivaten A/B aller betrachteten Aminoheterocyklen durchführbar. Monoarylsulfonyl-Derivate A/B von XXI, XXII und XXVIII reagieren nach b_{II} , Monoarylsulfonyl-Derivate von α -Amino-pyrimidinen nach b_{III} und Monoarylsulfonyl-Derivate von XXIII nach b_{II} oder b_{III} (Tabelle 1). Unter analogen Bedingungen entstehen aus ArSO_2Cl und den Aminen die nach b_{II} bzw. b_{III} aus deren Monoarylsulfonyl-Derivaten herstellbaren Diarylsulfonyl-Derivate E bzw. D. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, daß bei der Bildung von E bzw. D aus Aminen die Reaktionen b_{II} bzw. b_{III} beteiligt sind, zumal bereits bei dem am meisten für die Primärreaktion a_I begünstigten XXI auch die Primärreaktion b_I abläuft (Abschnitt 4.2a).

Nach b_{II} tritt das zweite ArSO_2 an das endocyclische N, nach b_{III} an das exocyclische N. Im Abschnitt 4.1c ist auseinander gesetzt, daß und wieso bei XXI und XXII sowie deren Monoarylsulfonyl-Derivaten das endocyclische N noch relativ nucleophil, bei α -Amino-pyrimidinen und deren Monoarylsulfonyl-Derivaten das exocyclische N be-



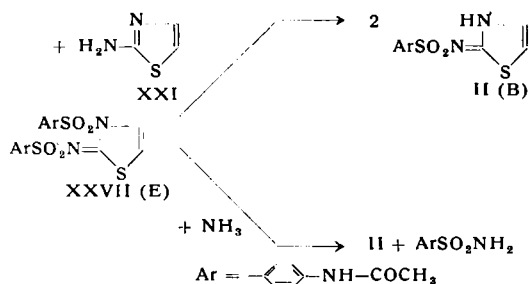
sonders nucleophil ist und XXIII sowie Monoarylsulfonyl-Derivate von XXIII eine Mittelstellung einnehmen. Diese tendiert allerdings in Richtung „Aminoform“, wie die Umlagerung von LII in LIII zeigt.



a) 3 h in siedendem Chlorbenzol
b) 8 h, 40 °C, in Gegenwart von $\text{N}(\text{CH}_3)_3$

c) Umamidierung der Diarylsulfonyl-Derivate

Verbindungen E sind Arylsulfonierungsmittel, um so mehr, je größeres Gewicht die „Aminoformen“ E_{α_1} haben. Deshalb arylsulfonieren Diarylsulfonyl-Derivate E von XXIII bereits Alkohole (Abschnitt 3.2) und sich selbst (s. o.). Die Umamidierung der Diarylsulfonyl-Derivate E von XXI verläuft langsam (Umamidierung nach a_{III} , Abb. 1), Alkohole greifen sie nicht an. Man erhält z. B. bei dreistündiger Reaktion von 1 Mol XXVII und 2 Mol XXI in siedendem Chlorbenzol 84% II. Varianten solcher Umamidierung findet man in einigen Patenten, u. a. ^{24, 88, 89}).



⁸⁸) Chinoin, E. P. 542160 (1940), F. P. 894087 (1943/44); Chem. Zbl. 1946, I, 796.

⁸⁹) Spofa, Ö. P. 172609; Chem. Zbl. 1953, 8666.

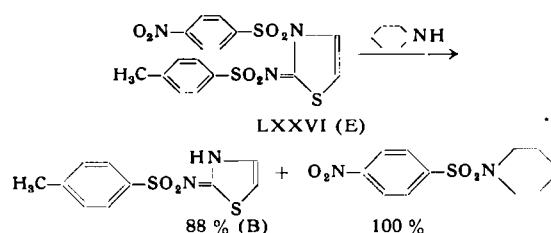
Will man aus XXI und ArSO_2Cl ein Monoarylsulfonyl-Derivat erhalten, so ist (Abschnitt 3.1) je 1 Mol der wasserfreien Partner bei ca. 80–100 °C in Pyridin umzusetzen. Unter dieser Bedingung erfolgt auch die Umamidierung von E mit XXI. In Pyridin bildet sich bevorzugt das Monoarylsulfonyl-Derivat, weil zum Teil intermediär entstehendes E' oder E in einer Umamidierung mit überschüssigem XXI weiterreagiert.

Der technische Nachteil der formulierten Umamidierung besteht u. a. darin, daß XXI trocken einzusetzen ist. Setzt man 1 Mol XXVII mit 4 Mol XXI in siedendem Wasser um, so erhält man nur 63% II. Die Umamidierung von XXVII mit Ammoniak^{89, 90, 89}), die auch bei Diarylsulfonyl-Derivaten D durchgeführt wird^{84b}), umgeht zwar den Nachteil, kann aber Trennungprobleme für die entsprechenden Monoarylsulfonyl-Derivate und Sulfanilamid aufwerfen (siehe z. B. ⁸⁹).

Die Grenzform E_{α_1} (b_{II} , 4.2b) zeigt, wieso bei der Hydrolyse, Alkoholyse und Aminolyse von Diarylsulfonyl-Derivaten E das am endocyclischen N sitzende ArSO_2 bevorzugt abgespalten wird. Das gilt auch für LXXXVI.

Aus dem Isomer (E) von LXXXVI erhält man entsprechend 100% p-Toluolsulfonyl-piperidin⁴⁸). Diarylsulfonyl-Derivate D mit den gleichen ArSO_2 -Resten verhalten sich bei der Umamidierung ganz anders.

Das Gewicht der Grenzstruktur D_{α_2} von D ist gering. Diarylsulfonyl-Derivate D existieren nur von den in unserer Reihe rechts stehenden Aminoheterocyklen, bei denen die „Iminoformen“ weniger bevorzugt sind. Auch aus D ist



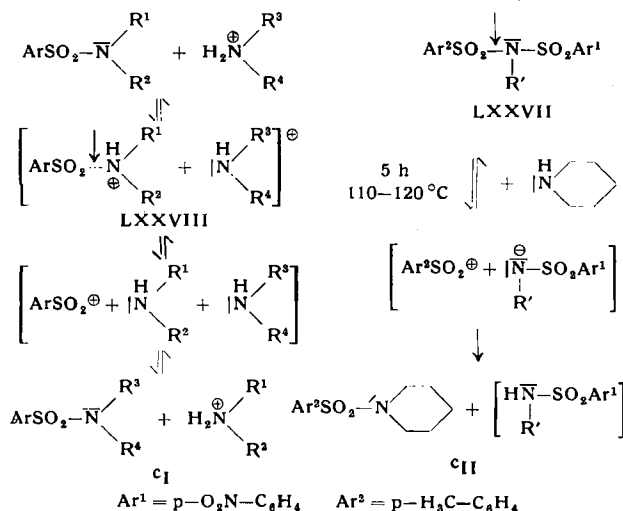
ein ArSO_2 relativ leicht abspaltbar. Dies wird aber in weit stärkerem Maße als bei E durch den zweiten ArSO_2 -Rest bewirkt, der das exocyclische N positiviert und dadurch die S–N-Bindung des ersten lockert. Die Umamidierung von D muß der Umamidierung von Diarylsulfonyl-aniliden (LXXXVII, $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$) ähnlich sein, und zwar umso mehr, je geringer das Gewicht der mesomeren Grenzform („Iminoform“) D_{α_2} ist. D_{α_2} deutet eine Schwächung beider S–N-Bindungen an.

Nach Klamann⁹¹) ist die Umamidierung von Arylsulfonylaminen (c_I) nur in Gegenwart von Säuren oder Aminalsolen möglich. Im Übergangszustand wird durch Addition von H^+ an das freie Elektronenpaar des Amid-N die konjugierte Säure LXXXVIII gebildet, in der die S–N-Bindung (\downarrow) durch Positivierung des N gelockert ist. In D und entsprechenden Aniliden (LXXXVII) bestehen ähnliche Vorbedingungen für einen nucleophilen Angriff wie in LXXXVIII. Elektronenanziehende Substituenten ($(-M)$ -, $(-I)$ -Effekt) in Ar^I verstärken die Positivierung des Amid-N durch

⁹⁰) Squibb, A. P. 2592859–2592860 (1946/52).

⁹¹) D. Klamann u. E. Fabienke, Chem. Ber. 92, 712 [1959].

Ar^1SO_2 und damit die Lockerung der S—N-Bindung (\downarrow) zu Ar^2SO_2 . Elektronenliefernde Substituenten ($(+M)$ -, $(+I)$ -Effekt) in Ar^2 müssen diese Lockerung noch unterstützen. Diese Effekte sind so stark, daß bei der Kombination $\text{Ar}^1 = \text{p-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4/\text{Ar}^2 = \text{p-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$ und $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ die Umamidierung praktisch ausschließlich nach c_{II} abläuft⁴⁸⁾. Tragen Ar^1 und Ar^2 analog wirkende Substituenten, so entstehen außer den c_{II} -Spaltprodukten in etwa gleicher Menge $\text{Ar}^2\text{SO}_2\text{NHR}'$ und $\text{Ar}^1\text{SO}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$.



Die im Umamidierungs-Mechanismus c_{II} vorausgesetzte Positivierung des Amid-N erkennt man z. B. an der Abnahme des pK von Arylsulfoniden, deren ArSO_2 p-substituiert ist. In der p-Substituentenreihe $\text{H}_3\text{CO}/\text{H}_3\text{C}/\text{H}/\text{Cl}/\text{NO}_2$ wird der pK immer kleiner⁹²⁾, d. h. die Positivierung des Amid-N größer.

Würde die Umamidierung von D und entsprechenden Aniliden durch Addition von z. B. Piperidin an den Sulfonylschwefel eingeleitet, analog dem von *Dsiomko*⁹³⁾ vermuteten Umamidierungs-Mechanismus für Arylsulfonsäureamide, so müßte sich Piperidin an das am meisten positiviert S-Atom, d. h. an das $\text{Ar}^1 = \text{p-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$ benachbarte, addieren und die Spaltung gerade umgekehrt verlaufen.

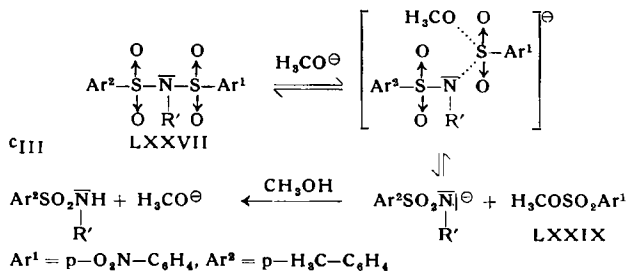
Die Alkoholatspaltung von Arylsulfoniden^{94, 18)} beginnt mit einer Addition an den Sulfonylschwefel. Bei D und entspre-

⁹²⁾ W. Simon, A. Mörikofer u. E. Heilbronner, *Helv. chim. Acta* 40, 1922 [1957].

⁹³⁾ J. M. Kogan u. W. M. Dsiomko, *J. allg. Chem. [russ.]* 27, 1891 [1951]; 23, 1234 [1953].

⁹⁴⁾ D. Klamann u. H. Bertsch, *Chem. Ber.* 91, 1427 [1958].

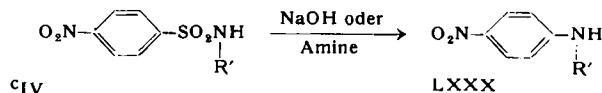
chenden Aniliden muß sie bevorzugt an dem am stärksten positivierten S-Atom erfolgen. Aus LXXVII ($\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$) wird von Natriummethylat oder methanolischer KOH Ar^1SO_2 abgespalten und nicht, wie mit Piperidin, Ar^2SO_2 ⁴⁸⁾. Von sekundären Alkylierungs-



reaktionen durch LXXIX sei hier abgesehen. Auch bei N,N-Diarylsulfoniden ist demnach der Mechanismus der Alkoholyse (c_{II}) ein anderer als der der Umamidierung (c_{II}).

Es ist grundsätzlich nicht zu erwarten, daß bei LXXVII der Einfluß von R' auf die S—N-Bindungen konstant ist. Praktisch 100-proz. gemäß c_{II} werden außer dem Anilid ($\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$) analog substituierte Derivate D von XVII, XVIII und XIX gespalten⁴⁸⁾. Dies schließt aus (vgl. Abschnitt 3.2), daß XXXVIII/XXXIX, XL/XLI sowie XLII/XLIII (Tabelle 3) Isomerenpaare E_1/E_2 sind. Die Umamidierung des analogen Derivats D von XXIII (XLVI/XLVII) verläuft zu ca. 75% gemäß c_{II} , zu ca. 25% entstehen daneben $\text{Ar}^2\text{SO}_2\text{NHR}'$ und $\text{Ar}^1\text{SO}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$.

In c_{II} ist $\text{Ar}^1\text{SO}_2\text{-NHR}'$ in Klammern gesetzt, da Folgereaktionen c_{IV} zu erwarten sind. Sie treten ein bei p-Nitrobenzolsulfonylderivaten von Harnstoff⁹⁵⁾, XVII^{96, 64c)}, LIX^{64c)}; Anilin



[5,8], XXIII [80], XVII [100], LXXIV [41,6], XVIII [0], XIX [14,8]⁴⁸⁾. Die Angaben in [] bedeuten % LXXX mit Piperidin, 5 h, 110–120 °C.

Wir hoffen, hiermit auf diesem für die theoretische und angewandte Chemie gleich interessanten Gebiet eine zukünftigen Arbeiten dienende „Flurbereinigung“ durchgeführt zu haben. Dr. G. Malewski und Dr. E. Höft danken wir für wertvolle Mitarbeit.

Eingegangen am 17. Januar 1961 [A 129]

⁹⁵⁾ H. J. Backer u. J. Groot, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 69, 1323 [1950].

⁹⁶⁾ H. E. Faith, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 5799 [1952].

Zuschriften

Synthese „quartärer“ natrium-aluminium- und natrium-bor-organischer Komplexverbindungen

Von Prof. Dr. K. ZIEGLER und Dr. H. HOBERG

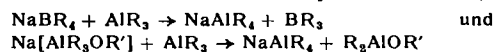
Maz-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim-Ruhr

Nach J. B. Honeycutt jr. und J. M. Riddle¹⁾ kann man Natriumbor-tetraalkyle aus Bortrialkylen, Natriummetall und Halogenalkylen herstellen: $\text{BR}_3 + 2 \text{Na} + \text{RCl} \rightarrow \text{NaBR}_4 + \text{NaCl}$. Die als Zwischenprodukte gebildeten Natriumalkyle addieren sich an das Bortrialkyl zu den komplexen „quartären Verbindungen“. Diese Reaktion ist aber nur ein Spezialfall einer viel allgemeiner gültigen Reaktion, die sich mit Aluminiumalkoholaten, Dialkoxyaluminiumalkylen, Alkoxy-aluminium-dialkylen sowie sämtlichen Verbindungen des Bors von der Art $\text{BR}_n(\text{OR}')_{3-n}$, $n = 0-3$, verwirklichen läßt. Mit Aluminiumtrialkylen gelingt die Reaktion nur unvollkommen, weil das Alkalimetall die Aluminiumtrialkyle unter Abscheidung von Aluminium angreift. Dabei bilden sich gemäß $4 \text{AlR}_3 + 3 \text{Na} \rightarrow \text{Al} + 3 \text{NaAlR}_4$ gleichfalls „quartäre Salze“, allein es kommt höchstens in untergeordnetem Maße zur zusätzlichen Bildung metallorganischer Substanz aus dem Halogenalkyl.

Die fünf genannten Klassen von Aluminium- und Borverbindungen zeichnen sich dadurch aus, daß sie nicht ohne weiteres mit Natrium reagieren, so daß dieses ständig zur Verfügung steht.

Die komplexen Verbindungen sind gut löslich und sehr leicht vom gebildeten NaCl zu trennen. Sie reagieren in mancher Hinsicht wie „gelöste Natriumalkyle“ und lassen sich entsprechend verwenden¹⁾. Die Reaktionen kann man so leiten, daß die zugrundeliegenden Aluminium- bzw. Borverbindungen unverändert wieder zurückerhalten werden (vgl. auch¹⁾).

Zur Herstellung von NaAlR_4 läßt sich das Verfahren indirekt ausnützen, indem man zunächst NaBR_4 oder $\text{Na[AlR}_3\text{OR}']$ synthetisiert und dann das Aluminiumtrialkyl einwirken läßt, z. B.:



Die entstehenden nichtkomplexen Bor- bzw. Aluminium-Verbindungen sind leicht von den komplexen abzutrennen. Man kann dieses Verfahren auch so abändern, daß man zu den „Hilfsstoffen“ allmählich feinverteiltes Natrium und Halogenalkyl gibt, dann das Aluminiumtrialkyl so langsam zutropft, daß niemals freie Aluminiumalkyle in hohen Konzentrationen auftreten.

Die „quartären“ Aluminium- bzw. Borverbindungen können sich mit Halogenalkylen im Sinne einer Wurtz-Reaktion weiter umsetzen, doch verläuft diese unterhalb 70 °C mit Aluminiumverbindungen und unterhalb von 90 °C mit Borverbindungen zu langsam, als daß sie stört.

Nach dem neuen Verfahren sind u. a. Natrium-bor-tetramethyl und Natrium-aluminium-tetramethyl hergestellt worden.