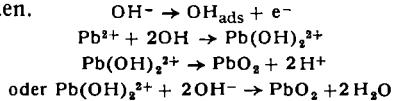
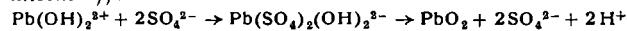


Das durch Reduktion gebildete Blei durchsetzt bald das gesamte Massefeld, so daß die Formation ziemlich gleichförmig unter Bildung von schwammigem Blei in der Masse verläuft. Bei der positiven Elektrode wird im Innern der Platte vorwiegend die  $\alpha$ -Modifikation des  $\text{PbO}_2$ , an der Außenseite nur die  $\beta$ -Modifikation gebildet.

Der Übergang vom roten  $\text{PbO}$  in  $\alpha\text{-PbO}_2$  läßt sich, wie aus der engen Verwandtschaft der Kristallstrukturen folgt, im Sinne von *Feitknecht*<sup>15)</sup> als topochemische Reaktion ohne Änderung der Raumerfüllung deuten; als Primärprozeß kann angenommen werden, daß die  $\text{OH}^-$ -Ionen entladen, diese dann im Gitter eingebaut und durch Abgabe von Protonen bzw. Reaktion mit  $\text{OH}^-$ -Ionen als  $\text{PbO}_2$  stabilisiert werden.



Im Gegensatz zu dieser Reaktion tritt beim Übergang von  $\text{PbSO}_4$  zu  $\beta\text{-PbO}_2$  einer erhebliche Volumenänderung ein: eine topochemische Erklärung für den Reaktionsverlauf scheint nicht möglich. Eine über die Lösung führende Reaktion könnte folgendermaßen formuliert werden (*Feitknecht*<sup>15)</sup>):



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  $\text{PbO}_2$ -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  $\alpha\text{-PbO}_2$  51 mV, beim  $\beta\text{-PbO}_2$  121 mV für jede Zehnerpotenz der Stromdichte<sup>16)</sup>. Diese Daten sind verträglich mit der Auffassung, daß bei einem Durchtrittsfaktor von  $1/2$  im ersten Falle für  $\text{O}_2$ -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  $\alpha$ -Form des  $\text{PbO}_2$  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]

<sup>15)</sup> P. Rüetschi 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\text{ArSO}_3$  am exocyclischen N
  - 2.2 Monoarylsulfonyl-Derivate mit  $\text{ArSO}_2$  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  $\text{ArSO}_2$  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  $\text{N}^1$ -substituierte Sulfonamide auch im Zeitalter der Antibiotica von großer Bedeutung. Obwohl schon vor 22 Jahren die ersten Patente<sup>1,2)</sup> ange-

\* 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).

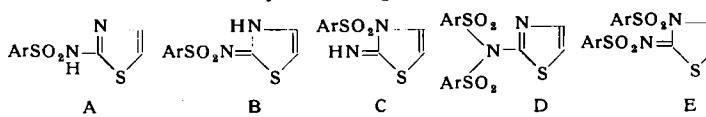
<sup>1)</sup> May u. Baker, E. P. 512145 (1937/39); Chem. Zbl. 1940, I, 2504.

<sup>2)</sup> Ciba, F. P. 848175 (1938/39); Chem. Zbl. 1940, I, 3178; Chem. Abstr. 35, 5512 [1941].

meldet wurden, ist die Entwicklung bis heute nicht abgeschlossen. Die zahlreichen chemischen Arbeiten über heterocyclisch  $\text{N}^1$ -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-

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 stellen uns die Aufgabe, diese zum Nutzen der angewandten und der Grundlagenforschung soweit wie möglich zu beseitigen.

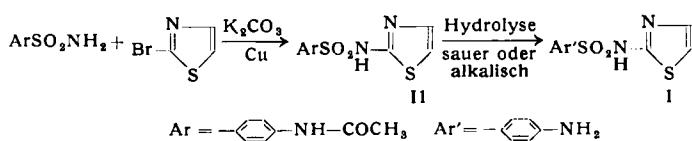
Mit Ausnahme von 3-(p-Aminobenzolsulfonyl)-amino-2-phenyl-pyrazol (Orisul®<sup>3)</sup>) und 5-(p-Aminobenzolsulfonyl)-amino-3,4-dimethyl-isoxazol (Gantrisin®<sup>4)</sup>) enthalten alle praktisch bedeutsamen heterocyclisch N<sup>1</sup>-substituierten Sulfonamide einen am Ringstickstoffatom (endocyclisches N) unsubstituierten  $\alpha$ -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 angewandten Sulfonamidsynthese einen  $\alpha$ -Amino-N-Heterocyclus mit einem Arylsulfohalogenid umsetzt:



## 2. Konstitution und chemisches Verhalten der Monoarylsulfonyl-Derivate

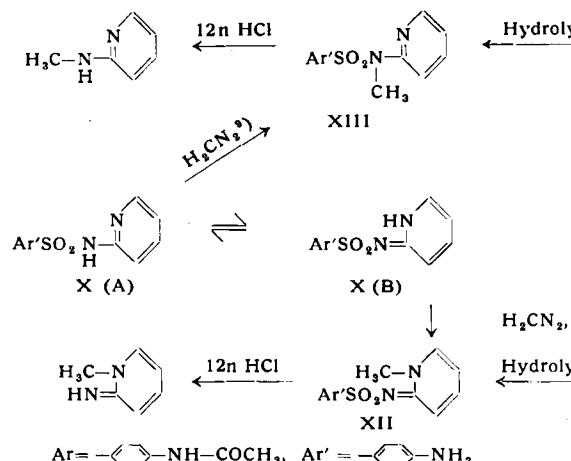
### 2.1 Monoarylsulfonyl-Derivate mit $\text{ArSO}_2$ am exocyclischen N

Für Sulfathiazol (I) ist auf Grund der Synthese von Acetylulfathiazol (II) nach der *Ullmann-Methode*<sup>5,6)</sup> die

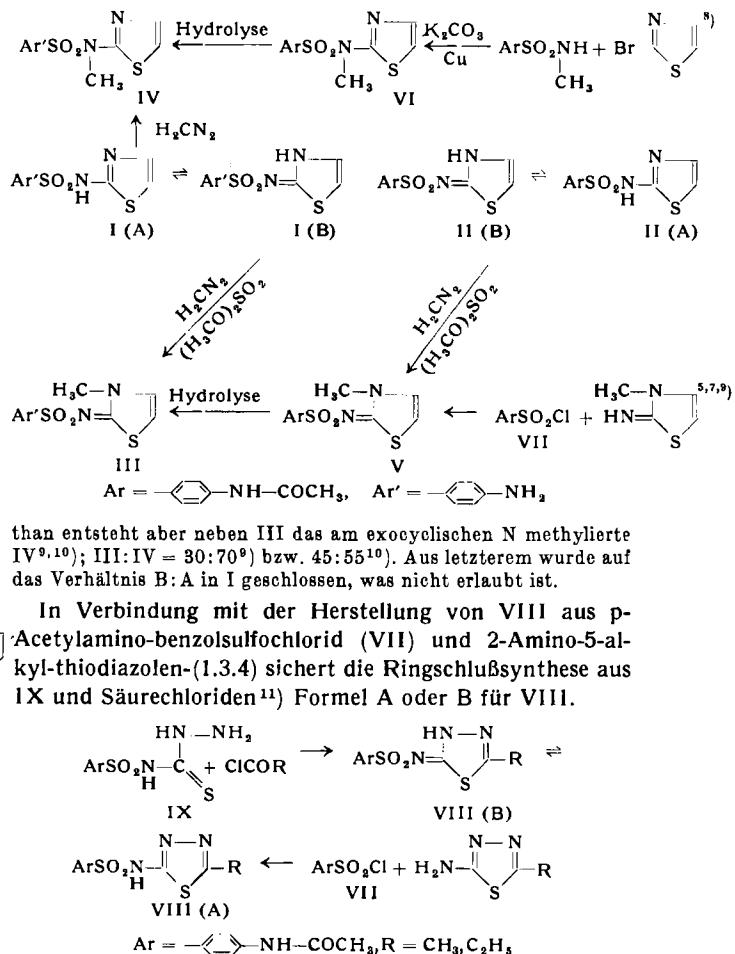


Formulierung C auszuschließen. Die Konstitutionsaufklärung der Alkylierungsprodukte von I bestätigte dies und trug zur Entscheidung darüber bei, ob I in der tautomeren Form A oder B vorliegt (vgl. 4.1c).

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

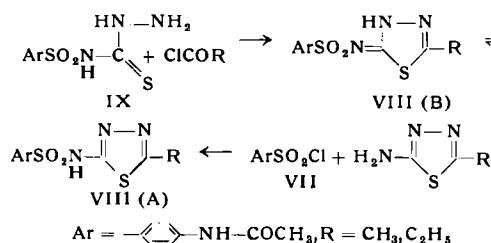


- <sup>3)</sup> P. Schmidt u. J. Druey, Helv. chim. Acta 41, 306 [1958].  
<sup>4)</sup> A. P. 2430094, Chem. Abstr. 42, 1610 [1948]; D. B. P. 819855 (1950/51), Chem. Zbl. 1952, 5301.  
<sup>5)</sup> K. A. Jensen u. Th. Thorsteinsson, Dansk Tidsskr. Farmac. 15, 41 [1941]; Chem. Zbl. 1941, I, 3510.  
<sup>6)</sup> Ciba, Schwz. P. 210429 [1940], Chem. Abstr. 35, 5514 [1941].  
<sup>7)</sup> M. Hartmann u. J. Druey, Helv. chim. Acta 24, 536 [1941].

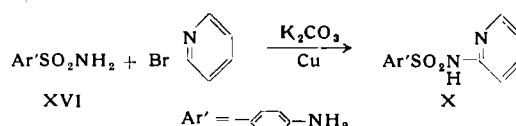


than entsteht aber neben III das am exocyclischen N methylierte IV<sup>9,10)</sup>; III:IV = 30:70<sup>9)</sup> bzw. 45:55<sup>10)</sup>. Aus letzterem wurde auf das Verhältnis B:A in I geschlossen, was nicht erlaubt ist.

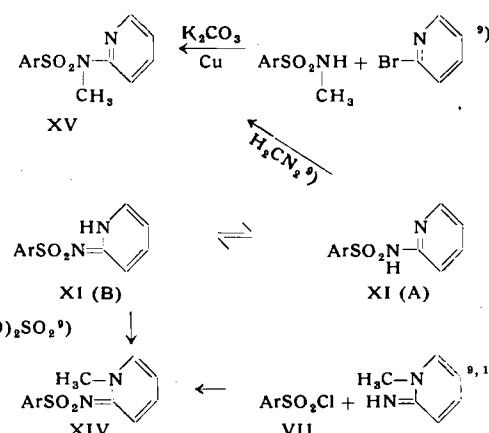
In Verbindung mit der Herstellung von VIII aus p-Acetylamino-benzolsulfochlorid (VII) und 2-Amino-5-alkyl-thiodiazolen-(1,3,4) sichert die Ringschlußsynthese aus IX und Säurechloriden<sup>11)</sup> Formel A oder B für VIII.



Wie für I scheidet für Sulfapyridin (X) wegen der Synthese aus dem 2-Brom-heterocyclo<sup>12)</sup> die Formulierung



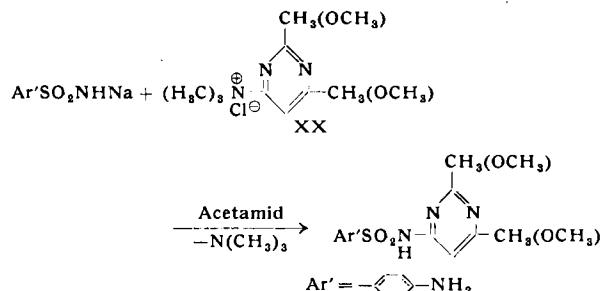
C aus. Die eindeutigen Strukturbeweise<sup>9)</sup> für die N-Alkyl-Derivate sichern die Struktur für X und XI und bilden die Grundlage für die Zuordnung der tautomeren Form A oder B (vgl. 4.1c).



- <sup>8)</sup> J. Druey, Helv. chim. Acta 24, 226 E [1941].  
<sup>9)</sup> R. G. Shepherd, A. C. Bratton u. K. C. Blanchard, J. Amer. chem. Soc. 64, 2532 [1942].  
<sup>10)</sup> N. P. Bednyagina u. I. J. Postowskii, J. allg. Chem. [russ.] 16, 1941 [1946].  
<sup>11)</sup> Lundbeck Co., F. P. 999347 (1949/52); Chem. Zbl. 1955, 6571.  
<sup>12)</sup> M. A. Phillips, J. chem. Soc. [London] 1941, 9.  
<sup>13)</sup> 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 ( $\text{Ar} = \text{p}-\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ) von 2-Amino-(XVII), 2-Amino-4-methyl- und 2-Amino-4,6-dimethyl-pyrimidin (XVIII) schließt die Kondensation von Sulfanilamid (XVI) mit den  $\alpha$ -Chlor-heterocyclen<sup>14)</sup> 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 XVIII<sup>15)</sup>.



Auch für 3-(p-Aminobenzolsulfonyl)-6-methoxy-pyridazin kommt Formel C nicht in Frage, da es z. B. analog X aus dem entsprechenden Brom-Heterocyclus<sup>16)</sup> entsteht.

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

Tabelle 1

Diarylsulfonyl-Derivate aus 1 Mol Monoarylsulfonyl-Derivat A/B und 1 Mol Arylsulfochlorid ( $\text{ArSO}_2\text{Cl}$ ) (nach a<sub>1</sub>–c<sub>1</sub>) bzw. aus 1 Mol Amin und 2 Mol  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  (nach a<sub>2</sub>–c<sub>2</sub>).

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  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  pro Mol Amin; ε): bei 0–20 °C; ζ): daneben Monoarylsulfonyl-Derivat

<sup>14)</sup> T. Matsukawa, B. Ohta u. K. Shirakawa, J. pharmac. Soc. Japan 70, 283 [1950]; Chem. Abstr. 45, 2894 [1951].

<sup>15)</sup> W. Klötzer u. H. Bretschneider, Mh. Chem. 87, 136 [1956].

<sup>16)</sup> C. Pedrali u. A. Mantegani, J. org. Chemistry 23, 778 [1958].

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 ausfällen lassen. Auch aus unseren Untersuchungen mit Diarylsulfonyl-Verbindungen folgt, daß für die entsprechenden Monoarylsulfonyl-Derivate ( $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{p}-\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{p}-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{p}-\text{ClC}_6\text{H}_4$ ) Formulierung A oder B zutrifft. Für Monoarylsulfonyl-Derivate ( $\text{Ar} = \text{p}-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ) von 2-Amino-thiazol (XXI), -thiodiazol-(1,3,4) (XXII), -pyridin (XXIII) sowie von XIX bestätigt die Reduktion, für das Monoarylsulfonyl-Derivat ( $\text{Ar} = \text{p}-\text{ClC}_6\text{H}_4$ ) von XXIII die Umsetzung mit Ammoniak<sup>17)</sup> zu den Monoarylsulfonyl-Derivaten ( $\text{Ar} = \text{p}-\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ).

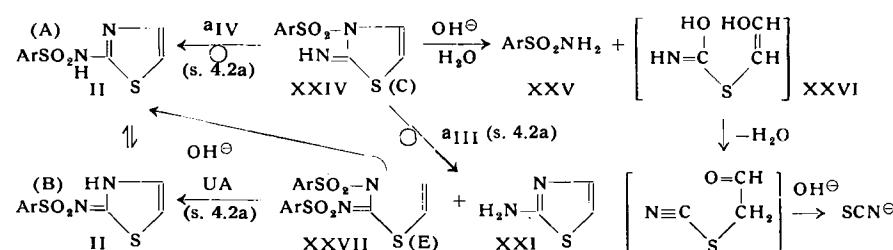
Die S–N-Bindung der Monoarylsulfonyl-Derivate von Aminoheterocyclen ist gegen Alkalien und Amine äußerst stabil, weniger gegen Säuren. Das entspricht dem allgemeinen Verhalten von Arylsulfonylaminen<sup>18)</sup>. Aus den Diarylsulfonyl-Derivaten D und E wird dagegen schon durch Erwärmen mit 2 n NaOH einer der beiden  $\text{ArSO}_2$ -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 ( $\text{Ar} = \text{p}(\text{o})-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ) greifen Alkalien und Amine die C–S-Bindung an (vgl. 4.2c).

Mit 1 Mol Arylsulfochlorid ( $\text{ArSO}_2\text{Cl}$ ) reagieren die Monoarylsulfonyl-Derivate zu Diarylsulfonyl-Derivaten E oder D (Tabelle 1). Wieso unter gleichen Bedingungen je nach Heterocyclus 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 $\text{ArSO}_2$ 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  $\text{Ar} = \text{p}-\text{H}_3\text{CCONH-C}_6\text{H}_4$  (XXIV), da sie aus 1 Mol XXI und 1 Mol  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  in Wasser herstellbar sind. XXIV, das ohne Strukturbeweis in einem Patent<sup>19)</sup> genannt ist, haben wir näher studiert. Aus XXIV entstehen mit 2 n  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  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  $\text{ArSO}_2$  ermöglichte Addition von  $\text{OH}^-$  zuerst an C-2 oder C-4 erfolgt, ist nicht festzustellen. XXVI ist das Wasseranlagerungs-Produkt des Rhodan-acetaldehyds. Ein analoges Produkt von Rhodanacetone ist<sup>20)</sup> Zwischenstufe bei der Bildung von 4-Methyl-thiazolone-(2). Rhodanacetone wird bereits durch Natriumhydrogencarbonat zersetzt, wobei sich neben Harzen Rhodanid bildet<sup>21)</sup>. Die übrigen drei Verbindungen (XXVII, XXVIII, XXIX) unterscheiden sich in Schmelzpunkt, UV- und IR-Spektrum sowie im Verhalten gegen Säuren und Alkalien deutlich von II und XXVII.



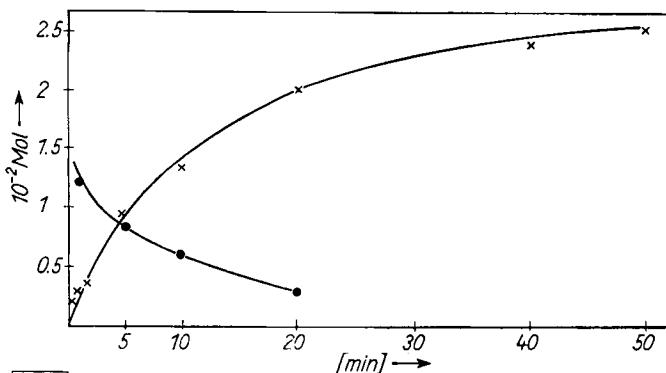
<sup>17)</sup> A. M. Grigorowski u. N. N. Dychanow, J. angew. Chem. [russ.] 30, 1352 [1957].

<sup>18)</sup> S. Seares u. Sh. Nukina, Chem. Reviews 59, 1077 [1959].

<sup>19)</sup> A. 2482085 (1944/49); Chem. Zbl. 1949 E, 754.

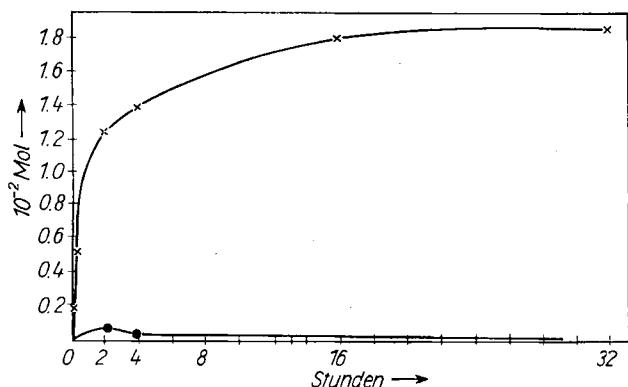
<sup>20)</sup> A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 2537 [1927]; 61, 1776 [1928].

<sup>21)</sup> J. Tcherniac, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 2619 [1892].



A 129.1

Abb. 1. Umlagerung von XXIV in Chlorbenzol bei 140°C. XXI isoliert als 2-Nitro-indandion-Salz<sup>22</sup>). Die gefundenen Mol XXVII entsprechen annähernd den Mol XXI. (-x-x-): 2-(p-Acetylamino-benzolsulfonyl)-aminothiazol (II) aus 3,00·10⁻² Mol 2-Imino-3-(p-acetylamino-benzolsulfonyl)-thiazolin (XXIV) (-•-•-): 2-Aminothiazol (XXI) aus 3,00·10⁻² Mol 2-Imino-3-(p-acetylamino-benzolsulfonyl)-thiazolin (XXIV)

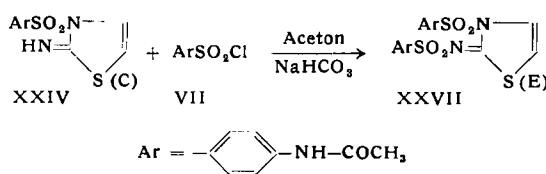


A 129.2

Abb. 2. Umlagerung von XXIV in Substanz bei 110°C. (-x-x-): 2-(p-Acetylamino-benzolsulfonyl)-aminothiazol (II) aus 2,00·10⁻² Mol 2-Imino-3-(p-acetylamino-benzolsulfonyl)-thiazolin (XXIV). (-•-•-): 2-(p-Acetylamino-benzolsulfonyl)-imino-3-(p-acetylamino-benzolsulfonyl)-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

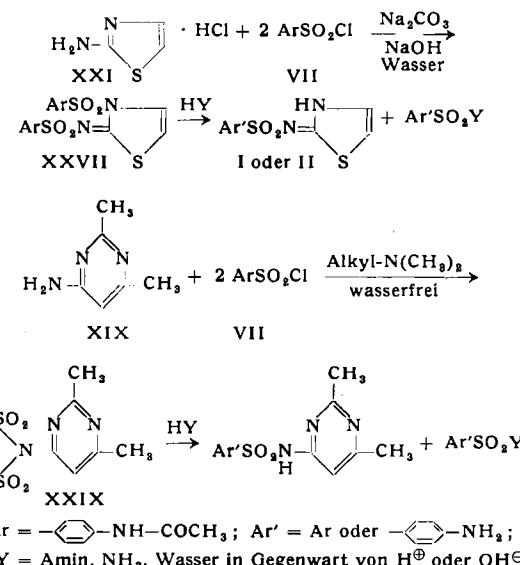
#### 3.1 Technische Bedeutung und Chemie der Diarylsulfonyl-Derivate

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

<sup>22</sup>) G. Wanag u. A. Dombrowski, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 82 [1942].

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 läßt<sup>23</sup>), setzt man zur vollen Ausnutzung vorteilhaft mit 2 Mol ArSO₂Cl zu XXIX um. In einer Anzahl anderer, technisch



Ar = -C₆H₄-NH-COCH₃; Ar' = Ar oder -C₆H₄-NH₂;  
HY = Amin, NH₃, Wasser in Gegenwart von H⁺ oder OH⁻

genutzter 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 XXI<sup>24</sup>), bei denen Ar am exocyclischen N z. B. C₆H₅ oder C₆H₅CH₃, Ar am endocyclischen N p-H₂NCONH-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 C₆H₅CH₃ wird hierbei ständig zurückgewonnen.

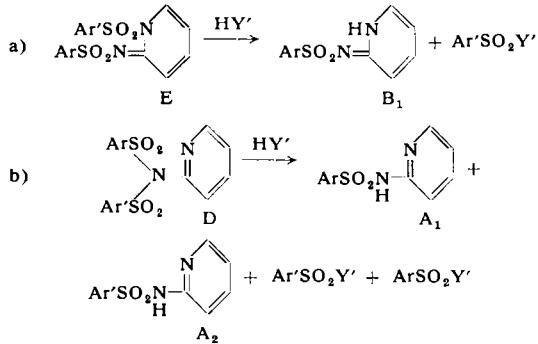
Die Diarylsulfonyl-Derivate werden alkalisch oder sauer verseift, wobei, gegebenenfalls unter gleichzeitiger Entacetylierung, die entsprechenden Monoarylsulfonyl-Derivate entstehen und ein ArSO₂ als Sulfonsäure verlorengeht. Will man das vermeiden, so spaltet man ein ArSO₂ mit Aminen ab (vgl. 4.2c).

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 Aminen ein Monoarylsulfonyl-

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

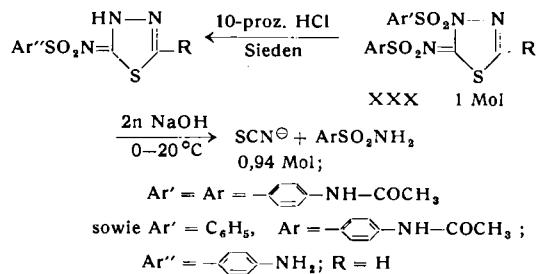
<sup>24</sup>) Ciba, F. P. 891930 (1943/44); Chem. Zbl. 1947, 1482.

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)

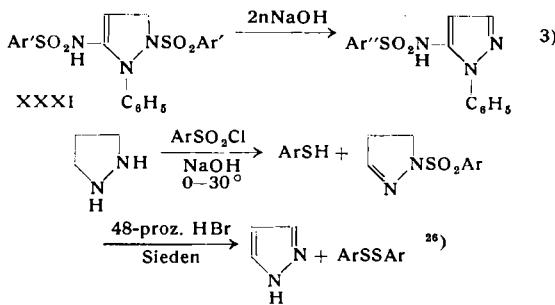
Unter den Diarylsulfonyl-Derivaten der in Tabelle 1 aufgeführten Amine zeigt das von XXII (XXX) ein abweichendes Verhalten. Der alkalische Abbau ist besonders



überraschend, da so XXII und 2-(p-Acetylamo-benzolsulfonyl)-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. XXVII<sup>2</sup>) und XXX ( $Ar = Ar'$ )<sup>25</sup>). Es sei darauf hingewiesen, daß sich Diarylsulfonyl-Derivate E anderer als der hier behandelten, vor allem solche hydrierter  $\alpha$ -Amino-N-Heterocyclen, bei nucleophiles Angriff abweichend von a) verhalten können.

Ein  $ArSO_2$ -Rest kann bei alkalischer oder saurer Hydrolyse auch dehydrierend wirken. Zur Struktur von XXXI, das bisher<sup>3</sup>) nur als nicht charakterisiertes Rohprodukt beschrieben wurde, vgl. 3.3.



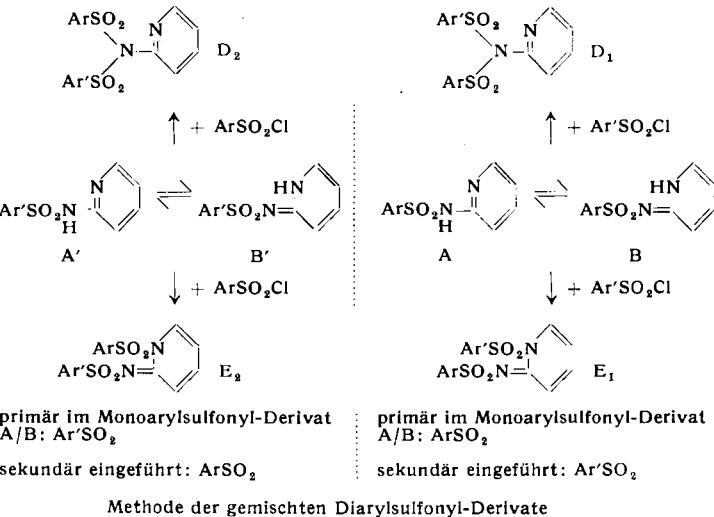
Ar =  $C_6H_5$ , Ar' =  $-C_6H_4-NH-COCH_3$ , Ar'' =  $-C_6H_5-NH_2$

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

<sup>26</sup>) 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 nucleophiles 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<sup>27-31</sup>) wurde unter unkritischer Benutzung dieser Methode gemischten Diarylsulfonyl-Derivaten von XXI Struktur E zugeordnet und festgestellt<sup>29-32</sup>), daß bei nucleophiles 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 ergeben<sup>23</sup>), 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 nucleophiles Angriff das gleiche  $ArSO_2$ .

Die Feststellung<sup>31</sup>), daß beide Isomeren des Paars XXXII-XXXIII in 2 Modifikationen auftreten, können wir nicht bestätigen. *Angyal*<sup>31</sup>), dem u. a. der Kristallwassergehalt entging, hielt solche Modifikationen für *cis-trans*-Isomere an der exocyclischen

<sup>27</sup>) Chinoin, F. P. 866456 (1940/41).

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

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

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

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

<sup>32</sup>) E. Höft, Diplom-Arbeit, Humboldt-Universität, Berlin 1956.

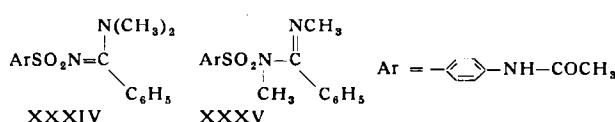
Ar'SO <sub>2</sub> N ArSO <sub>2</sub> N=S			Reak- tionsbed. vgl. Tab.1	Fp [ °C ]	Lit.	Methanol $\lambda_{\text{max}}$ [m $\mu$ ]	
Ar	Ar'	H <sub>2</sub> O					
 -NH-Ac		0	a <sub>1'</sub>	180	<sup>27)</sup>		
			a <sub>1</sub>	168-170	<sup>28)</sup>		
			b <sub>1</sub>	156-158	<sup>29)</sup>	227; 261; 296	
			b <sub>1</sub>	159	<sup>*)</sup>	223; 261; 297 <sup>*)</sup>	
	 -NH-Ac		a <sub>1'</sub>	120	<sup>27)</sup>		
			a <sub>1</sub>	162-163	<sup>28)</sup>		
			b <sub>1</sub>	143-145	<sup>29)</sup>	277	
			b <sub>1</sub>	160-162	<sup>*)</sup>	275	
			b <sub>1</sub>	100-102	<sup>*)</sup>	276 <sup>*)</sup>	
 -NH-Ac		0	a <sub>1'</sub>	105, (175 Zers.)	<sup>30)</sup>		
			a <sub>1'</sub>	168-169 u. 110-111	<sup>31)</sup>		
			a <sub>1'</sub> , b <sub>1</sub> , c <sub>1</sub>	172-174 (XXXII)	<sup>*)</sup>	238; 262; 297 <sup>*)</sup>	
 -CH <sub>3</sub>	 -NH-Ac	0	a <sub>1'</sub>	149	<sup>30)</sup>		
			a <sub>1'</sub>	176-178 u. 149-150	<sup>31)</sup>		
				(XXXIII)			
			b <sub>1</sub>	178-179	<sup>*)</sup>	276 <sup>*)</sup>	
			b <sub>1</sub>	149	<sup>*)</sup>	276 <sup>*)</sup>	
 -NH-Ac		0	b <sub>1</sub>	162-164	<sup>29)</sup>	239; 261; 300	
			b <sub>1</sub>	164 (XXXVI)	<sup>*)</sup>	239; 262; 299 <sup>*)</sup>	
 -Cl	 -NH-Ac	0	b <sub>1</sub>	164-166	<sup>29)</sup>	277	
			b <sub>1</sub>	160-161 (XXXVII)	<sup>*)</sup>	277 <sup>*)</sup>	
			b <sub>1</sub>	121	<sup>*)</sup>	277 <sup>*)</sup>	
 -NH-Ac	 -NH-Ac	1	$\gamma$	129	<sup>33)</sup>		
			a <sub>2'</sub>	156 <sup>3)</sup>	<sup>5)</sup>		
		0	a <sub>2</sub>	200-220 (Zers.)	<sup>5)</sup>		
			a <sub>1</sub> , b <sub>2</sub>	128-129	<sup>34)</sup>		
		0	a <sub>1</sub> , b <sub>2</sub>	225 (Zers.)	<sup>34)</sup>		
			2	147 (XXXVIIa)	<sup>*)</sup>	266; [274]; [301]	
		0	a <sub>2</sub> , c <sub>2</sub>	147 (XXXVIIb)	<sup>*)</sup>		
			a <sub>2</sub> , c <sub>2</sub>	147 (XXXVIIc)	<sup>*)</sup>	<sup>*)</sup>	
		0	a <sub>2</sub> , c <sub>2</sub>	233-240 (XXXVIIc)	<sup>*)</sup>	267; [275]; [302]	

Tabelle 2. Eigenschaften von Diarylsulfonyl-Derivaten ( $\text{Ac} = \text{CH}_3-\text{CO}-$ )

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

#### \*) Ergebnis unserer Untersuchungen

C=N-Bindung, da es ihm gelang<sup>35</sup>), 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 XXXII erhalten konnten (siehe unten), sind deutlich verschieden.

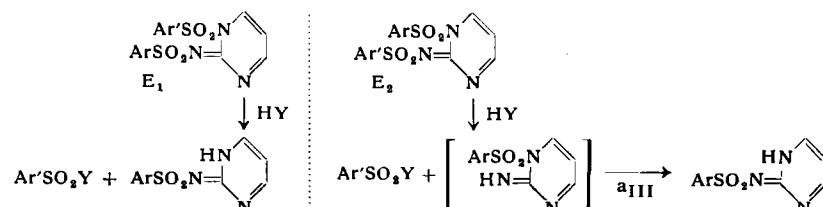
Die Methode der gemischten Diarylsulfonyl-Derivate hat a priori zwei Schwächen: a) Zwei mit ihr erhaltenen, nachweisbar nicht identische isomeren Diarylsulfonyl-Derivate können  $E_1$  und  $E_2$  oder auch  $E_1$  und  $D_2$  sein.  $E_1$  könnte bei nucleophilem Angriff das sekundär eingeführte  $Ar'SO_3$ ,  $D_2$

das sekundär eingeführte  $\text{ArSO}_2$  verlieren. Man setzte bisher das erst zu Beweisende, die bevorzugte Entfernung jedes  $\text{ArSO}_2$  vom endocyclischen N, voraus und schloß daraufhin, daß beide Diarylsulfonyl-Derivate Struktur E hätten.

b) Wenn gemischten Diarylsulfonyl-Derivaten eines  $\alpha$ -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  $D_1$  und  $D_2$  entstehen.

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



philem Angriff könnten grundsätzlich z. B. aus  $D_1$  und  $D_2$  oder  $E_1$  und  $D_2$ , ja sogar aus  $E_1$  und  $E_2$  entstehen. Wie ist überhaupt zu erkennen, ob  $D_1$  und  $D_2$  vorliegen?

erkennen, ob  $D_1$  und  $D_2$  vorliegen?  
 Ein oleophiler Angriff von HY, der zwei schmelzpunktsgleiche, isomere gemischte Diarylsulfonyl-Derivate in jeweils 100%  $Ar'SO_2Y$  und Monoarylsulfonyl-Derivat mit  $ArSO_2$  überführt

<sup>83</sup>) Ciba, E. P. 533495 (1939/41); Chem. Abstr. 36, 1050 [1942].

<sup>84</sup> C. V. DellaIwala, K. Ganapathi u. M. V. Shirsat, Proc. Indian Acad. Sci. 18 A, 360 [1943].

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

und die Voraussetzung einer hundertprozentigen Umlagerung a<sub>III</sub> nicht gestattet, schließt zunächst aus, daß es sich um Diarylsulfonyl-Derivate E<sub>1</sub> und E<sub>2</sub> handele. 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<sub>1</sub> und E<sub>2</sub> sind, sondern darüber hinaus, daß sie isomere Diarylsulfonyl-Derivate E<sub>1</sub> und D<sub>2</sub> sind. Jeweils identische UV-Spektren und damit Struktur D haben auch die Isomerenpaare XLIV/XLV, XLVI/XLVII und XLVIII/XLIX.

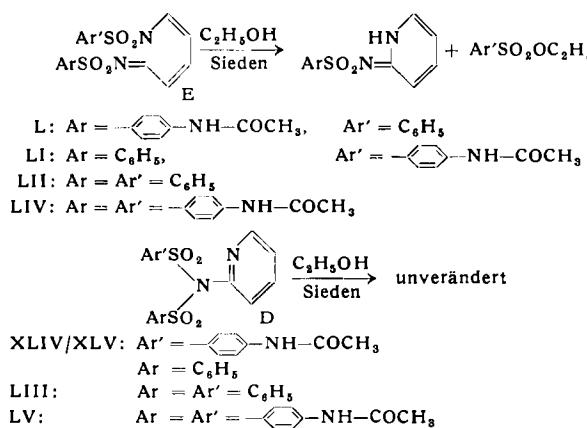
greift er Diarylsulfonyl-Derivate nicht so leicht an. Von den Isomerenpaaren LII/LIII und LIV/LV, die jeweils deutlich verschiedene UV-Spektren haben, ist je ein Diarylsulfonyl-Derivat gegenüber nucleophilem Angriff von Alkohol stabil (D), eines nicht (E). Damit standen vier Paare isomerer Diarylsulfonyl-Derivate 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.

Diarylsulfonyl-Derivat D von	Ar	Ar'	Methanol $\lambda_{\text{max}}$ [m $\mu$ ]	Nr.
XXXIII	$p\text{-H}_3\text{CCO-NH-C}_6\text{H}_4$ $\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$ $p\text{-H}_3\text{CCO-NH-C}_6\text{H}_4$	268; [274] 268; [273]	XLIV XLV
XXXIII	$p\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$ $p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$	$p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$ $p\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$	235; 258 235; 258	XLVI XLVII
XVII	$p\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$ $p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$	$p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$ $p\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$	236; [255] 238; [251]	XXXVII XXXIX
XVIII	$p\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$ $p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$	$p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$ $p\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$	236; [252] 237; [250]	XL XLI
XIX	$p\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$ $p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$	$p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$ $p\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$	[244]; 256 [244]; 256	XLII XLIII
XIX	$p\text{-H}_3\text{CCO-NH-C}_6\text{H}_4$ $\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$ $p\text{-H}_3\text{CCO-NH-C}_6\text{H}_4$	268; [273] 267; [273]	XLVIII XLIX

$\text{ArSO}_3$ : primär eingeführter,  $\text{Ar}'\text{SO}_3$ : sekundär eingeführter  $\text{ArSO}_3$ -Rest;  $\llbracket \ldots \rrbracket$  = Schulter

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

In den IR-Spektren sechs solcher identischer Diarylsulfonyl-Derivat-Paare D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> (Tabelle 3) und zwei weiterer Diarylsulfonyl-Derivate D von XXIII (s. u.) finden sich nur gegenüber den normalen Bereichen blauverschobene SO<sub>2</sub>-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 SO<sub>2</sub>-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 SO<sub>2</sub>-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

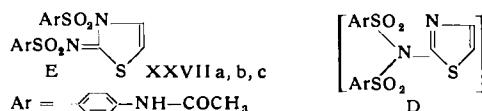


Ar'SO<sub>2</sub> ab, aus XLIV/XLV dagegen nicht. L und LI haben demnach eindeutig Struktur E, XLIV/XLV D. Alkohol ist also bei Diarylsulfonyl-Derivaten von XXIII ein selektiv wirkendes nucleophiles Spaltungsmittel. Im allgemeinen

a) Isomerenpaare  $E_1/E_2$  oder  $E_1/D_2$  bzw.  $D_1/E_2$  sein. Deshalb müste 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  $\text{SO}_2$  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 Annahme<sup>34)</sup> lag nahe, daß es sich um Strukturisomere E/D handele, da z. B. bei XXIV leicht ein ArSO<sub>3</sub>



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 → 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.<sup>36</sup>) formuliert. Erst die IR-Spektren erwiesen alle Modifikationen von XXVII als Diarylsulfonyl-Derivate E.

XXVIIa und XXVIIc haben zwar sehr ähnliche UV-Spektren, doch sind gerade diese für den Ausschluß einer Strukturisomerie

<sup>36)</sup> *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 ( $\text{Ar} = \text{---NH---COCH}_3$ ) 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 zu a) und zu 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<sup>37a)</sup>. Es wurde geäußert<sup>37a)</sup>, daß analog der Verminderung der  $\text{C}=\text{O}$ -Frequenzen von Carbonsäureamiden bei Sulfonamiden eine Verlagerung der  $\text{S}=\text{O}$ -Valenzschwingungen nach kleineren Frequenzen zu erwarten, aber nicht aufgetreten sei. Für Sulfone wird<sup>37b)</sup> der Bereich der  $\text{S}=\text{O}$ -Valenzschwingung mit  $1110\text{--}1170\text{ cm}^{-1}$  (im folgenden als sym.  $\text{SO}_2$ -Bande bezeichnet) und  $1290\text{--}1350\text{ cm}^{-1}$  (im folgenden als asym.  $\text{SO}_2$ -Bande bezeichnet) angegeben. Die  $\text{SO}_2$ -Banden sind sehr intensiv und oft aufgespalten. Die entsprechenden Bereiche der von uns untersuchten 27 Monoarylsulfonyl-Derivate sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Die sym.  $\text{SO}_2$ -Banden 14 weiterer unsubstituierter N-mono- und N,N-disubstituierter Benzol- und p-Tolulsulfamide (IR-Spektren im festen Zustand) liegen im Bereich von  $1135\text{--}1171$ , die asym. von  $1315\text{--}1350\text{ cm}^{-1}$ <sup>38)</sup>. 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)<sup>39)</sup> sowie von 9 Monoarylsulfonyl-Derivaten ( $\text{Ar} = \text{p-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ) von XXIII, XVII, Acetamid und Harnstoff<sup>40a)</sup> sind die entsprechenden Bereiche  $1130\text{--}1166$  und  $1270\text{--}1354\text{ cm}^{-1}$ , zweimal werden die in Tabelle 4 angegebenen Bereiche ein wenig überschritten ( $1356$  und  $1360\text{ cm}^{-1}$ ). In einer soeben erschienenen Arbeit<sup>40b)</sup> sind

Verbindung (vgl. Tabelle 5)	$\lambda$ - bzw. $\nu'$ -Bereich	
	sym. $\text{SO}_2$ -Bande	asym. $\text{SO}_2$ -Bande
A/B und F	$8,95\text{--}8,55\text{ }\mu$ $1117\text{--}1170\text{ cm}^{-1}$	$7,93\text{--}7,40\text{ }\mu$ $1261\text{--}1351\text{ cm}^{-1}$
E	$8,94\text{--}8,35\text{ }\mu$ $1119\text{--}1198\text{ cm}^{-1}$	$7,80\text{--}7,54\text{ }\mu$ $1282\text{--}1326\text{ cm}^{-1}$
D und G	$8,66\text{--}8,43\text{ }\mu$ $1155\text{--}1186\text{ cm}^{-1}$	$7,39\text{--}7,14\text{ }\mu$ $1353\text{--}1401\text{ cm}^{-1}$

Tabelle 4. Lage der sym. und asym.  $\text{SO}_2$ -Bande im IR-Spektrum der Mono- und Diarylsulfonyl-Derivate

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

<sup>37)</sup> 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).

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

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

<sup>40a)</sup> J. N. Scheinker u. I. K. Kusnetzowa, J. physik. Chem. [russ.] 31, 2656 [1957].

<sup>40b)</sup> J. Seydel, E. Krüger-Thiemer u. E. Wempe, Z. Naturforsch. 15b, 628 [1960].

<sup>40c)</sup> 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.  $\text{SO}_2$ -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  $\lambda$  (höheren Wellenzahlen  $\nu'$ ) verlagert.

Diese Blauverschiebung zeigen auch die sym.  $\text{SO}_2$ -Banden der Diarylsulfonyl-Derivate D (bzw. G), doch ist sie nicht so charakteristisch wie bei den asym.  $\text{SO}_2$ -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.  $\text{SO}_2$ -Banden.

Interessant ist, daß Saccharin, in dem statt des zweiten  $\text{ArSO}_2$  in D und G ein  $\text{ArCO}$ -Rest steht, ebenfalls Blauverschiebung zeigt; sym.  $\text{SO}_2$ -Bande:  $8,59\text{ }\mu$ , asym.  $\text{SO}_2$ -Bande:  $7,26\text{ }\mu$ .

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  $\mu$ ) der  $\text{SO}_2$ -Banden bzw. Aufspaltungen eines Diarylsulfonyl-Derivates und der entsprechenden  $\text{SO}_2$ -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.  $\text{SO}_2$ -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.  $\text{SO}_2$ -Banden mit  $\Delta\lambda < 0$ . Diarylsulfonyl-Derivate D haben  $\alpha$ ) nur asym.  $\text{SO}_2$ -Banden mit  $\Delta\lambda < -0,10$ . Bei Diarylsulfonyl-Derivaten E gibt es  $\beta$ ) sym. und/oder asym.  $\text{SO}_2$ -Banden mit  $\Delta\lambda > 0$ . Da es z. B. einige Diarylsulfonyl-Derivate E gibt, für die  $\alpha$ ) zutrifft oder  $\beta$ ) 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.  $\text{SO}_2$ -Schwingung zuzuordnende sehr intensive Bande bzw. Aufspaltung bei  $\lambda \leq 7,35\text{ }\mu$ ,  $\nu' \geq 1361\text{ cm}^{-1}$  (in Nujol oder KBr) und daneben keine der Bedingung 1b) genügende, so hat es Struktur D.

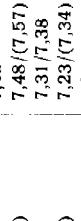
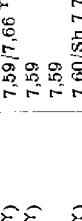
1b) Findet man im IR-Spektrum eines Diarylsulfonyl-Derivates mindestens eine der asym.  $\text{SO}_2$ -Schwingung zuzuordnende sehr intensive Bande bzw. Aufspaltung bei  $\lambda \geq 7,55\text{ }\mu$ ,  $\nu' \leq 1325\text{ cm}^{-1}$  (in Nujol oder KBr), so hat es Struktur E.

2. Wenn ein Diarylsulfonyl-Derivat mindestens eine, der sym.  $\text{SO}_2$ -Bande bzw. Aufspaltung  $\Delta\lambda > 0$  und gleichzeitig für eine asym.  $\text{SO}_2$ -Bande bzw. Aufspaltung  $\Delta\lambda > -0,10$ , hat es nicht Struktur D.

3. Wenn bei einem Diarylsulfonyl-Derivat für eine sym.  $\text{SO}_2$ -Bande bzw. Aufspaltung  $\Delta\lambda > 0$  und gleichzeitig für eine asym.  $\text{SO}_2$ -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  $\text{SO}_2$ -Banden weniger einfach als bei Diarylsulfonyl-Derivaten D, bei denen sowohl die sym. als auch die asym.  $\text{SO}_2$ -Banden als sehr intensive einfache oder Doppelbanden auf den ersten Blick zu erkennen sind. Bei Diarylsulfonyl-Derivaten E sind 2 sym.  $\text{SO}_2$ -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.  $\text{SO}_2$ -Schwingung sehr bzw. mittel-intensive Banden der  $\text{-Amino-N-Heterocyclen}$  (in KBr): XXI:  $8,34\text{ }\mu$ ; XXII:  $8,20$  und  $8,74\text{ }\mu$ ; XXIII:  $8,62$  und  $8,74\text{ }\mu$ ; XIX:  $8,43\text{ }\mu$ . Substituenten in

Verbindungsotyp	R	R' <sup>a)</sup>	R'' <sup>a)</sup>	R''' <sup>a)</sup>	R <sub>p</sub> [°C]	Lit. $\epsilon$	nach $\beta$	$\delta_s$ , Nujol $\zeta$	$\lambda_s$ , KBr $\tau$	$\lambda_{as}$ , Nujol $\zeta$	$\lambda_{as}$ , KBr $\tau$
	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	153	41	8.66	8.58	7.50	7.48	7.55 (7.61) $\gamma$
	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	219	42	8.68	8.68	7.53 (7.61) $\gamma$	7.33	7.34
	G	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	157-158	43	8.59	8.57	7.34	7.28	7.30 (Sh 7.35)
	G	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	205-207	44	8.52	8.51	7.30 (Sh 7.35)	7.29	7.51 (7.67)
	G	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	282-284	43	8.53 (8.64)	8.54 (8.65)	7.53 (7.67)	7.49	7.49 (7.59) $\gamma$
	F	F	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	110-111	45	8.69	8.65	7.53 (7.67)	7.46	7.50 (7.60) $\gamma$
	F	F	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	106-107	45	8.63	8.60	7.50 (7.60) $\gamma$	7.49	7.48 (7.57)
	F	F	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	211-212	45	8.59 (8.68)	8.66	7.50 (7.60) $\gamma$	7.48	7.48 (7.57)
	F	F	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	172-173	45, 46	8.65	8.63	7.50 (7.60) $\gamma$	7.48	7.48 (7.57)
	F	F	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	102-103	45	8.68	8.68	7.50 (7.60) $\gamma$	7.48	7.48 (7.57)
	F	F	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	143	47	8.44 (8.52)	8.43 (8.52)	7.33 (7.38)	7.31 (7.38)	7.23 (7.34)
	G	G	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	183-184	48	8.61 (8.53)	8.57	7.25 (7.36)	7.26	7.23 (7.39)
	G	G	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	210-217	48	8.63	8.59	7.32 (7.39)	7.24	7.23 (7.39)
	G	G	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	220-222	48	8.60 (8.54)	8.60 (8.54)	7.29 (7.38)	7.28 (7.38)	7.28 (7.39)
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	171-172	49	8.73	8.72	7.73	7.69	7.49 (7.61) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	201-202	29	8.69 (Sh 8.65)	8.67 (Sh 8.64)	7.50 (7.61) $\gamma$	7.52 (7.68) $\gamma$	7.51 (7.67) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	257	5	8.73	8.73	7.51 (7.67) $\gamma$	7.65 (7.74)	7.65 (7.73)
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	267-5-270	5	8.68	8.66	7.65 (7.74) $\gamma$	7.69	7.69
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	176-177,5	48	8.94 (8.71)	8.95 (8.71)	7.59 (7.69) $\gamma$	7.58 (7.69) $\gamma$	7.58 (7.69) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128	19	8.62	8.58	7.65 (7.74) $\gamma$	7.63 (Sh 7.73) $\gamma$	7.63 (Sh 7.73) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	143	28	8.62	8.62	7.58 (7.68) $\gamma$	7.58 (7.68) $\gamma$	7.58 (7.68) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100-102	32	8.68	8.83	7.58 (7.68) $\gamma$	7.58 (7.68) $\gamma$	7.58 (7.68) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	160-162	32	8.72	8.84	7.64 (7.69) $\gamma$	7.62 (7.68) $\gamma$	7.62 (7.68) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	159	32	8.71	8.80	7.64 (7.69) $\gamma$	7.60 (Sh 7.71) $\gamma$	7.60 (Sh 7.71) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	152-157	32	8.70	8.85	7.60 (7.67) $\gamma$	7.59 (7.66) $\gamma$	7.59 (7.66) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	165-167	32	8.68	8.86	7.55 (7.65) $\gamma$	7.66 (Sh 7.55) $\gamma$	7.66 (Sh 7.55) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	121	32	8.72	8.84	7.67 (7.70) $\gamma$	7.60	7.67 (7.70) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	160-161	32	8.70	8.82	7.61 (7.69) $\gamma$	7.59 (7.66) $\gamma$	7.59 (7.66) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	164	32	8.67	8.84	7.56 (7.64) $\gamma$	7.59 (7.64) $\gamma$	7.59 (7.64) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	207-208	32	8.66	8.83	7.59 (7.72) $\gamma$	7.59 (7.72) $\gamma$	7.59 (7.72) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	146-147	32	8.72	8.80	7.57 (7.72) $\gamma$	7.60 (Sh 7.72) $\gamma$	7.60 (Sh 7.72) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	146-147	32	8.69	8.78	7.57 (7.71) $\gamma$	7.56 (Sh 7.71) $\gamma$	7.56 (Sh 7.71) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	233-240	49	8.67	8.87	7.59 (7.71) $\gamma$	7.60 (7.71) $\gamma$	7.60 (7.71) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	172-174	49	8.73	8.81	7.58 (7.71) $\gamma$	7.58 (7.71) $\gamma$	7.58 (7.71) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	149	52	8.72	8.79	7.61 (7.68) $\gamma$	7.60 (Sh 7.67) $\gamma$	7.60 (Sh 7.67) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	178-179	52	8.73	8.73	7.68 (Sh 8.80)	7.68 (Sh 8.80)	7.68 (Sh 8.80)
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-H <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	107-109	32	8.74	8.82	7.61 (7.64) $\gamma$	7.61 (7.64) $\gamma$	7.61 (7.64) $\gamma$
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-acNH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	149-150	32	8.75	8.83	7.64 (Sh 8.80)	7.64 (Sh 8.80)	7.64 (Sh 8.80)
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	167-167,5	31, 48	8.76	8.83	7.67 (Sh 8.82)	7.67 (Sh 8.82)	7.67 (Sh 8.82)
	A/B	A/B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	197-198	31, 48	8.74	8.80	7.69 (Sh 7.63)	7.69 (Sh 7.63)	7.69 (Sh 7.63)
	E	E	E	R'2H <sub>2</sub> O	188-189	49	8.69	8.65-8.71	7.60 (Sh 7.65)	7.60 (Sh 7.65)	7.60 (Sh 7.65)
	E	E	E	E	220-221	50	8.74	8.69 (8.85)	7.62	7.62	7.59 (7.74) $\gamma$
	E	E	E	E	131	51	8.74	8.69 (8.83)	7.60 (7.71) $\gamma$	7.60 (7.72) $\gamma$	7.60 (7.72) $\gamma$
	E	E	E	E	218-220	52	8.74	8.74	7.65	7.65	7.57 (Sh 7.66) $\gamma$
	E	E	E	E	145	52	8.70	8.70	7.60 (7.70) $\gamma$	7.60 (7.70) $\gamma$	7.60 (7.70) $\gamma$
	E	E	E	E	130	52	8.72	8.72	7.63	7.63	7.57 (Sh 7.64) $\gamma$
	E	E	E	E	182-184	52	8.76 (8.94)	8.77 (8.94)	7.66 (8.89)	7.66 (8.89)	7.66 (8.89)
	E	E	E	E	143-149	52	8.69 (8.89)	8.68 (8.89)	7.61	7.61	7.61 (Sh 7.68) $\gamma$
	E	E	E	E	143-149	52	8.70 (8.90)	8.63 (8.89)	7.58 (Sh 7.64) $\gamma$	7.58 (Sh 7.64) $\gamma$	7.58 (Sh 7.64) $\gamma$
	E	E	E	E	151	52	8.54	8.74	7.59 (7.65) $\gamma$	7.59 (7.65) $\gamma$	7.59 (7.65) $\gamma$
	E	E	E	E	180-181	53	8.69	8.82	7.61 (Sh 7.68)	7.61 (Sh 7.68)	7.61 (Sh 7.68)
	E	E	E	E	173-174	53	8.54	8.72	7.58 (Sh 7.66) $\gamma$	7.58 (Sh 7.66) $\gamma$	7.58 (Sh 7.66) $\gamma$



$\text{ArSO}_2$  können auch die Identifizierung der asym.  $\text{O}_2$ -Banden erschweren. In deren Bereich fällt bei  $\text{Ar} = \text{p-H}_3\text{C}-\text{O}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4$  die  $\text{C}=\text{N}$ -Valenzschwingung ( $\lambda = 8,00-7,41 \mu, \nu = 1:50-1350 \text{ cm}^{-1}$ ) für aromatische Amine<sup>37c</sup> bzw. bei  $\text{Ar} = \text{p-O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4$  die sym.  $\text{NO}_2$ -Bande ( $\lambda = 7,69-7,35 \mu, \nu = 1300-1360 \text{ cm}^{-1}$ <sup>37d</sup>). Es kommt vor, daß auf Kosten dieser Banden die  $\text{SO}_2$ -Bande verstärkt wird und umgekehrt, so daß mehrmals nicht sicher zu entscheiden war, welche von 2 Banden die  $\text{SO}_2$ -Bande ist (in Tabelle 5 mit  $\gamma$  bzw.  $\delta$  gekennzeichnet).

Für Diarylsulfonyl-Derivate E sind in Tabelle 5 immer die langwelligsten sym.  $\text{SO}_2$ -Banden bzw. deren Aufspaltungen registriert. Daneben ist bei allen Diarylsulfonyl-Derivaten E im Bereich von  $8,35-8,55 \mu$  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.  $\text{SO}_2$ -Banden.

Bei Diarylsulfonyl-Derivaten E sind stets sehr intensive innerhalb des in Tabelle 4 angegebenen Bereiches liegende asym.  $\text{SO}_2$ -Banden vorhanden. Daneben kann man aber auch intensive Banden um  $7,25 \mu$  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.  $\text{SO}_2$ -Banden handelt, die den oben erwähnten blauverschobenen sym.  $\text{SO}_2$ -Banden entsprechen. Mit Sicherheit blauverschobene und nicht blauverschobene asym.  $\text{SO}_2$ -Banden finden sich bei Diarylsulfonyl-Derivaten von 3-Amino-2-phenyl-pyrazolin (z. B. XXXI). Die ersten ordnen wir  $\text{SO}_2$  am endocyclischen N, die letzteren  $\text{SO}_2$  am exocyclischen N zu, womit gleichzeitig feststeht, daß diese Diarylsulfonyl-Derivate nicht die Struktur D haben.

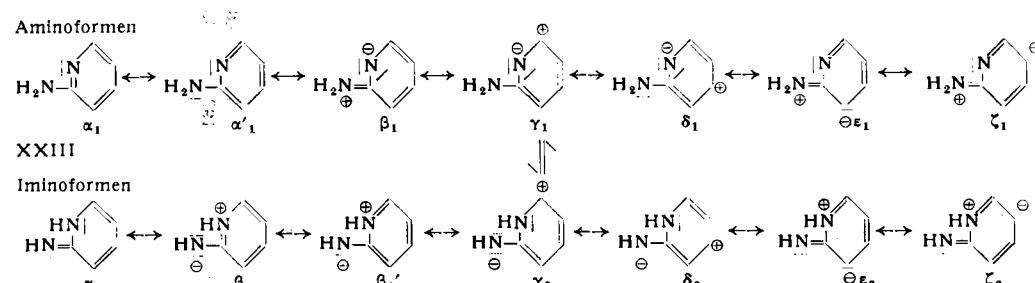
Die eventuelle Existenz blauverschobener asym.  $\text{SO}_2$ -Banden bei Diarylsulfonyl-Derivaten E wurde in der Regel 1a) mit berücksichtigt.

Verschiebung nach höheren Wellenzahlen wurde auch für die  $\text{C}=\text{O}$ -Valenzschwingung beobachtet, und zwar dann, wenn elektronenanziehende Nachbarn vorhanden sind<sup>40c</sup>). Im Falle der Carbonylbanden ist sie auf eine Erhöhung der  $\text{C}=\text{O}$ -Bindungsordnung durch Vergrößerung der Elektronegativität des C-Atoms zurückzuführen. Für die  $\text{SO}_2$ -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  $\text{ArSO}_2^+$  sowie die Stabilisierung der primären Reaktionsprodukte abhängt, d. h. um Abstufungen der Nucleophilie von  $\text{N}^1$  oder  $\text{N}^2$  bzw. der Energiedifferenzen zwischen den beiden tautomeren Formen der Amine.

Nach der Tschitschibabinschen Definition unterscheiden sich Tautomere in der Stellung eines Protons ( $\text{H}^+$ ) sowie in der Elektronenverteilung, so daß üblicherweise die Aminoformen der  $\alpha$ -Amino-N-Heterocyclen mit 2 Substituenten (von denen einer H sein muß) am exocyclischen N und mit endocyclischer  $\text{C}=\text{N}$ -Bindung ( $\alpha_1, \alpha_1'$ ), die Iminoformen mit einem Substituenten am exocyclischen N und mit exocyclischer  $\text{C}=\text{N}$ -Bindung ( $\alpha_2$ ) 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  $\alpha_1, \alpha_1'$  bzw.  $\alpha_2$  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  $\alpha_1, \alpha_1'$  gibt es z. B. mesomere Formulierungen mit der Elektronenverteilung von  $\alpha_2$  (u. a.  $\beta_1$ ). 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



die Bezeichnungen „Aminoformen“ ( $\alpha_1, \alpha'_1; \beta_2, \beta'_2$ ) und „Iminoformen“ ( $\alpha_2, \beta_1$ ) (siehe auch Abschnitt 4.1c).

Als Bezugssubstanz soll XXIII dienen, da sich XXIII u. a. noch ohne  $\text{ArSO}_2^{\oplus}$ -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 Monoaryl-sulfonyl-Derivaten besonders begünstigt ist. XXIII zeigt ein mittleres Verhalten relativ zu den übrigen Aminen, z. B. zu XXI und XVII.

Die Grenzstrukturen  $\gamma$ - $\zeta$ , 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  $\beta$  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  $\gamma$  und  $\delta$  und wird von  $\varepsilon, \zeta, \gamma'$  und  $\delta'$  beeinträchtigt. Die Beteiligung der polaren Strukturen  $\gamma$  und  $\delta$  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  $\gamma$  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<sup>51, 59</sup> und an der Erleichterung des Eintritts eines zweiten  $\text{ArSO}_2$  durch Gruppen mit (+I)- oder (+M)-Effekt, z. B. Methyl oder Methoxy in 2- und 6-Stellung von 4-Aminopyrimidin. Die Mitwirkung von  $\varepsilon$  und  $\zeta$  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-Frequenz-erhöhung der beiden C-N-Schwingungen von XXIII, XXI und XVII relativ zum Anilin und 3-Aminopyridin<sup>60, 61</sup> hin, doch dürfte das eher  $\varepsilon$  und  $\zeta$  betreffen als  $\beta_1$ , da die Erhöhung bei XVII > XXIII > XXI ist.

Die Gewichte der beiden entgegengesetzt negativierten Strukturen  $\beta_1$  und  $\beta_2$  relativ zu den unpolaren Strukturen  $\alpha_1, \alpha'_1$  und  $\alpha_2$  sind nicht bei jedem Amin gleich. Dies wird dadurch symbolisiert, daß  $\beta_2$  entweder nur einmal oder wegen der Möglichkeit zweier Kekulé-Strukturen zweimal formulierbar ist. Der Einfluß von  $\gamma, \delta, \varepsilon$  und  $\zeta$  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  $\gamma_1$  und  $\delta_1$  verringert, denn es treten zusätzlich  $\gamma'_1$  und  $\delta'_1$  auf, und das Gewicht von  $\varepsilon_1$  und  $\zeta_1$  zu ungünstigen von  $\beta_1$  erhöht, da CH durch das negativer N-Atom ersetzt ist. Tritt analog ein zweites N-Atom in die Iminoform von XXIII, so wird die durch  $\gamma_2$  und  $\delta_2$  symbolisierte Negativierung des exocyclischen N geringer. Wie bei den Aminoformen gewinnen  $\varepsilon_2$  und  $\zeta_2$  an Gewicht auf Kosten von  $\beta_2$ , 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  $\alpha_1$  bzw.  $\beta_2$ , d. h. die Grenzformen, bei denen das endocyclische N nicht negativiert bzw. das exocyclische N negativiert ist, nur einmal vorhanden. Außerdem fallen beide  $\beta$  kompensierenden Formen  $\varepsilon$  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  $\gamma'_1, \delta'_1$  und  $\gamma'_2$  möglich und die Gewichte der Formen  $\zeta$  erhöht. 2-Amino-thiodiazol-(1,2,4) müßte schwer zu arylsulfonieren sein, was der Fall ist<sup>62</sup>.

Relativ zu XXIII nimmt bei XXI, da  $\varepsilon$  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 Amidin-system 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.

<sup>50</sup> K. Tsuda u. Sh. Sakamoto, J. pharmac. Soc. Japan 68, 105 [1948]; Chem. Abstr. 47, 7453 [1953].

<sup>51</sup> J. D. S. Goulden, J. chem. Soc. [London] 1952, 2939.

<sup>52</sup> C. L. Angyal u. R. L. Werner, J. chem. Soc. [London] 1952, 2911.

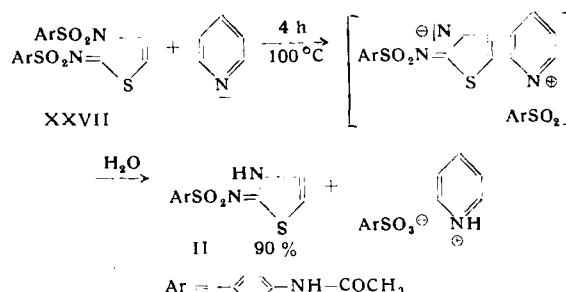
<sup>53</sup> J. Goerdeler, Chem. Ber. 87, 57 [1954].

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 Aminen<sup>63</sup>), bei denen Basizität und Nucleophilie nicht parallel gehen.

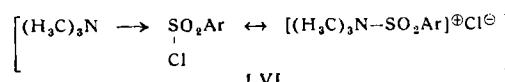
Die angestellten Überlegungen führen zum Verständnis des überraschend unterschiedlichen Verhaltens der Amino-heterocyclen gegenüber  $\text{ArSO}_2^{\oplus}$ . XXI, XXII und XXIII reagieren unter milden Bedingungen (vgl. Tabelle 1), am leichtesten XXI. XXI, schlechter XXII, die in der Reihe links stehen, bilden schon mit 1 Mol  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  Diarylsulfonyl-Derivate E.

Das Verhältnis Diarylsulfonyl-Derivat: Monoaryl-sulfonyl-Derivat ist z. B. beim Umsatz von 1 Mol XXI mit 1 Mol VII (in Aceton) 1:1, mit 1,6 Mol VII 7:1<sup>59</sup>.

Die rechts stehenden 2- und 4-Amino-pyrimidine lassen sich nur noch in Gegenwart von Pyridin<sup>64 a, 65, 66</sup> bzw. Dimethylalkylaminen<sup>67, 23, 68</sup> arylsulfonieren. Besonders vorteilhaft ist das letztere Verfahren. Die Funktion des Pyridins als  $\text{ArSO}_2^{\oplus}$ -Überträger demonstriert z. B. folgender Umsatz<sup>69</sup>:



Trimethylamin als  $\text{ArSO}_2^{\oplus}$ -Überträger studierten in letzter Zeit Loop<sup>23</sup> sowie Horner<sup>70</sup>. Beide erhielten in indifferenten Lösungsmitteln aus Trimethylamin und  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  ( $\text{Ar}=\text{p-H}_3\text{CCO--NH--C}_6\text{H}_4$  bzw.  $\text{C}_6\text{H}_5$ ) 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  $\text{ArSO}_2^{\oplus}$ -Überträger arylsulfonieren,  $\alpha$ -Aminopyrimidine dagegen schlecht. Da aber bei den rechts stehenden  $\alpha$ -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 Monoaryl-sulfonyl-Derivat XI, aus 1 Mol 4-Amino-2,6-dimethyl-pyrimidin (XIX) und 1 Mol VII dagegen ein Gemisch von Monoaryl-sulfonyl-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 Heterocyclus der Verminderung des nucleophilen Charakters der  $\alpha$ -Aminopyrimidine gegenüber XXIII entgegen. Dem gleichen Substituenteneffekt ist auch die Verringerung der Acidität (Vergrößerung von  $\text{pK}_{\text{a}}$ , vgl. Abschnitt 4.1c, Tabelle 8) bei C-methyl-substituierten Monoaryl-sulfonyl-Derivaten von XVII zuzuschreiben.

<sup>63</sup> H. Bretschneider u. W. Klötzer, Mh. Chem. 87, 125 [1956].

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

<sup>65</sup> Geigy, Schwz. P. 220347; Chem. Zbl. 1943, I, 2320.

<sup>66</sup> Ciba, Ö. P. 166919; Chem. Zbl. 1943, I, 50.

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

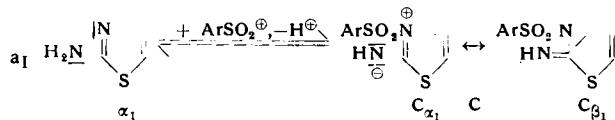
<sup>68</sup> Ciba, F. P. 1132536; Chem. Zbl. 1958, 14392.

<sup>69</sup> G. Malewski, Diplomarbeit, Universität Jena 1956.

<sup>70</sup> L. Horner u. H. Nickel, Liebigs Ann. Chem. 597, 20 [1955].

b) *Addition von  $\text{ArSO}_2$  an das endocyclische N ( $a_1$ ) oder exocyclische N ( $b_1$ )*

Bisher nahm man an<sup>71)</sup>, die Arylsulfonierung begäne mit der Anlagerung von  $\text{ArSO}_2^\oplus$  an das endocyclische N (vgl. Abschnitt 4.1c). Die primäre  $\text{ArSO}_2^\oplus$ -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  $\text{C}_{a_1}$ -analoger Formen mit einer wegen der Positionierung 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.



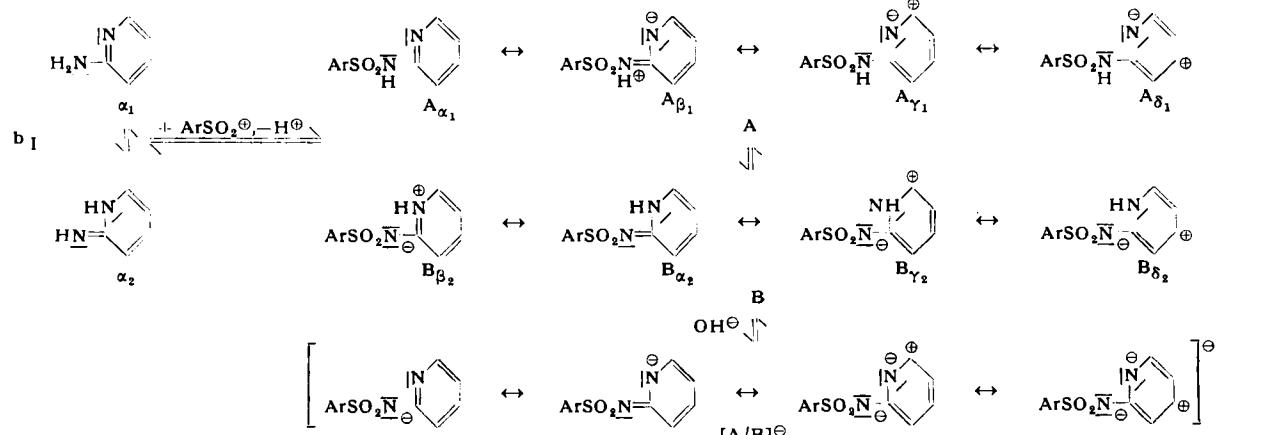
Wir haben deshalb und wegen der Sekundärreaktionen  $a_1$  mit XXI,  $b_1$  mit XXIII formuliert, was aber nicht bedeuten soll, daß XXI nur nach  $a_1$  und XXIII nur nach  $b_1$  reagieren können.

Beständiger als C müssen Monoarylsulfonyl-Derivate mit  $\text{ArSO}_2$  am endocyclischen N von Aminen sein, bei denen ein quasiaromatisches System und damit  $\text{C}_{a_1}$  nicht möglich ist. So bildet 2-Amino- $\Delta^2$ -thiazolin Monoarylsulfonyl-Derivate, in denen  $\text{ArSO}_2$  am endocyclischen N sitzt, mit  $\text{Ar} = \text{p-H}_3\text{CCO-NH-C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{p-H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{p-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$ <sup>72)</sup> und  $\text{p-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$ <sup>73)</sup>. Diese spalten im Gegensatz zu XXIV mit verdünnter Schwefelsäure nicht  $\text{ArSO}_2$  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 alkalischer Milieo das Anion reagiert, das für die Tautomeeren A und B das gleiche ist.

Die primäre  $\text{ArSO}_2^\oplus$ -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  $\text{H}^\oplus$  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  $\text{ArSO}_2$  auf die Elektronenverteilung im arylsulfonierten Amin ein, noch mehr, wenn Ar Substituenten mit  $(-I)$ - oder  $(-M)$ -Effekt (in o- oder p-Stellung von  $\text{ArSO}_2$ ) enthält. Die Größe dieses Einflusses ist, wenn man Arylsulfonierungen mit jeweils demselben  $\text{ArSO}_2$  vergleicht, konstant, die Wirkung von Amin zu Amin wechselt. Obwohl



$\text{ArSO}_2$ -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.

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

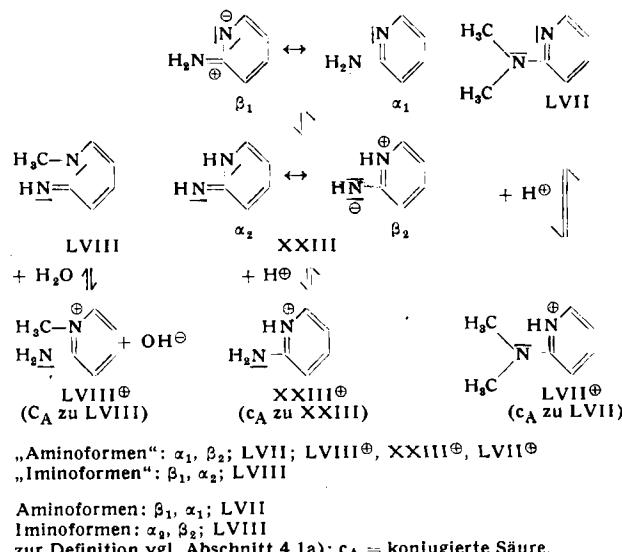
<sup>72)</sup> J. H. Hunter u. H. G. Kolloff, J. Amer. chem. Soc. 65, 156 [1943].

<sup>73)</sup> 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<sup>60, 61)</sup>, XXI<sup>61, 74)</sup> sowie von XVII und anderen  $\alpha$ -Amino-pyrimidinen<sup>60, 75, 76, 81)</sup> (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 falschen<sup>77)</sup>, bereits korrigierten<sup>78)</sup> 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 ab<sup>79)</sup>. Kann LVIII  $\text{H}^\oplus$  addieren, z. B. in wäßriger Lösung, so wird das UV-Spektrum dem von XXIII sehr ähnlich.



„Aminoformen“:  $\alpha_1, \beta_1$ ; LVII; LVIII $^\oplus$ , XXIII $^\oplus$ , LVIII $^\oplus$

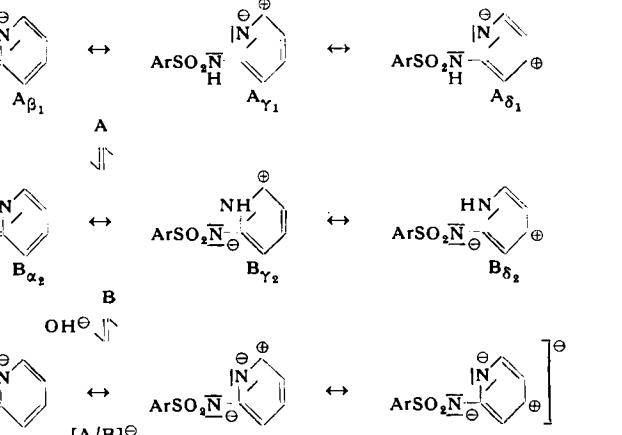
„Iminoformen“:  $\beta_1, \alpha_2$ ; LVIII

Aminoformen:  $\beta_1, \alpha_1$ ; LVII

Iminoformen:  $\alpha_2, \beta_2$ ; 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“)



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

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

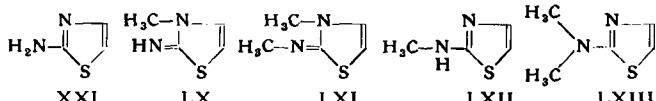
<sup>76)</sup> L. N. Shor u. H. W. Thompson, J. chem. Soc. [London] 1952, 168.

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

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

<sup>79)</sup> 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  $p_{\text{H}} = 7$  denen von XVII und LIX ähnlich<sup>80, 75</sup>. Die Bildung der konjuguierten Säuren ist bei „Iminoformen“ von XXIII und XVII mit dem Übergang in die „Aminoformen“ verbunden. In den konjuguierten Säuren von XVII sowie von XXIII sitzt  $\text{H}^{\oplus}$  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 ( $\lambda = 255-260 \text{ m}\mu$ ) ist sehr ähnlich. Wir<sup>32</sup> 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.<sup>81</sup> für XXI, LX, LXI und LXII.

Dies führte zu falschen Bandenzuordnungen, als zum ersten Male versucht wurde<sup>9</sup>), durch UV-Spektrenvergleich zwischen I, dem am exocyclischen N (IV) und dem am endocyclischen N (III) methylierten I für die tautomere Formel A oder B festzulegen. Die UV-Spektren (in Äthanol) von I und III ( $\lambda_{\text{max}} = 260; 285-290 \text{ m}\mu$ ) sind nahezu identisch, während das von IV ( $\lambda_{\text{max}} = [262]; 285-290 \text{ m}\mu$ ) deutlich abweicht<sup>36</sup>). Nach<sup>9</sup> sollte das Maximum bei 260 m $\mu$  für eine Iminothiazolin-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 $\mu$  ist aber nicht charakteristisch hierfür (s. o.). Sie wird in saurer Lösung unterdrückt und ist demnach<sup>82, 83</sup> dem Sulfanilamid-Anteil von I zuzuordnen.

Da wir durch eigene Untersuchungen (s. u.) die Behauptung<sup>9, 36</sup> bestätigen konnten, in den UV-Spektren von Arylsulfonyl-Derivaten von XXIII gebe es eine für die „Iminoform“ charakteristische Bande ( $\lambda$  ca. 320 m $\mu$ ), und uns außerdem daran gelegen war, die Struktur von XXIV evtl. mit Hilfe seines UV-Spektrums zu bestimmen (in Methanol  $\lambda_{\text{max}} = 261; [274] \text{ m}\mu$ ), überprüften und bestätigten wir<sup>32</sup> die Angaben von<sup>82, 83</sup>).

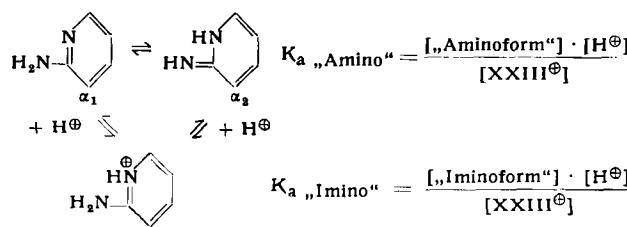
Obwohl es in wäßriger und alkoholischer Lösung für XXI und Derivate von XXI keine für die „Amino-“ oder „Iminoformen“ charakteristischen Lagen der UV-Absorptionsmaxima gibt, sind in Lösungsmitteln, in denen  $\text{H}^{\oplus}$  nicht addiert werden kann (Heptan, Dioxan), feinere Unterschiede zwischen 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 machen<sup>74</sup>). 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 konjuguierten Säuren mit dem Übergang in die „Aminoform“ verbunden. Wie bei XXIII und XVII steht auch bei XXI  $\text{H}^{\oplus}$  in den konjuguierten Säuren am endocyclischen N.

Die Addition von  $\text{H}^{\oplus}$  an XXIII, XXI oder XVII muß deshalb nicht am endocyclischen N, sie kann ebenso über  $\beta_2$  am exocyclischen N erfolgen. So oder so führt die  $\text{H}^{\oplus}$ -Addition zur gleichen konjuguierten Säure, wogegen bei der  $\text{ArSO}_2^{\oplus}$ -Addition gemäß  $\alpha_1$  oder  $\beta_1$  verschiedene Produkte entstehen. Es ist also nicht erlaubt (vgl. 4.1 b), aus der Stellung von  $\text{H}^{\oplus}$  am endocyclischen N der konjuguierten Säuren von XXIII, XXI und XVII darauf zu schließen, der Primärschritt der Arylsulfonierung sei die Addition von  $\text{ArSO}_2^{\oplus}$  am endocyclischen N des Aminoheterocyclus.

Eine einfache Überlegung<sup>78, 75</sup> führt zu Gleichung (1). Da aus den UV-Spektren folgt, daß bei „Amino-“ und „Iminoformen“ von XXIII, XXI und XVII der Übergang in die konjuguierten Säuren mit dem Übergang in die „Aminoform“ verbunden ist, ist der absolute Betrag von  $\Delta F$  (Gleichung 2) die bei der Umwandlung der „Amino-

in die „Iminoform“ zuführende Energie. Je größer  $|\Delta F|$ , umso mehr sind die „Aminoformen“ energetisch begünstigt, in denen das endocyclische N nicht negativiert ( $\alpha_1, \alpha_1'$ ) bzw. das exocyclische N negativiert ( $\beta_2, \beta_2'$ ) ist, und umso ungünstiger werden die „Iminoformen“, bei denen das endocyclische N negativiert ( $\beta_1$ ) bzw. das exocyclische N nicht negativiert ( $\alpha_2$ ) ist (vgl. Abschnitt 4.1a). Die Werte von  $|\Delta F|$  (Tabelle 6) ändern sich im Sinne der im Abschnitt 4.1a aufgestellten Reihe.



$$K_{\text{taut}} = \frac{[\text{I, Aminoform}]}{[\text{I, Iminoform}]} = \frac{K_a \text{, Amino}}{K_a \text{, Imino}} ; (2) \Delta F = -RT \ln K_{\text{taut}} (1)$$

Als Säuredisssoziationskonstante ( $K_a$ ) der konjuguierten Säure der „Iminoform“,  $K_a$  „Imino“, verwendet man in (1) näherungsweise  $K_a$  des am endocyclischen N methylierten Amins. Für  $K_a$  der konjuguierten Säure der „Aminoform“,  $K_a$  „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 ( $pK_a$ ), ihrer am endocyclischen N monomethylierten ( $pK_a$ ) und am exocyclischen N dimethylierten ( $pK_a$ ) Derivate nach<sup>78, 75</sup> angegeben.

Amino-heterocyclus	$pK_a$	$pK_a$	$pK_a$	$ \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  $\text{H}_2\text{N}$ -Gruppe im Anilin 6 kcal/Mol<sup>84</sup>). 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  $\text{ArSO}_2^{\oplus}$  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  $\alpha_1$  gebildeten Monoarylsulfonyl-Derivates C (vgl. Abschnitt 4.1b) ist eine Verschiebung der Elektronenverteilung in Richtung „Iminoform“ ( $\text{C}_{\beta_1}$ ) nötig. Sie ist umso unwahrscheinlicher, je größer  $|\Delta F'|$ . Daselbe gilt für die Bildung von Diarylsulfonyl-Derivaten E. Theorie (Abschnitt 4.1a),  $\Delta F$ -Werte (Tabelle 6) und die Ergebnisse der Arylsulfonierung (Abschnitt 3.2, 3.3) liefern übereinstimmende Aussagen.

Die Behauptung, die über Alkylkationen verlaufende Alkylierung der Aminoheterocyclen mit Alkylhalogenid oder Dimethylsulfat und die  $\text{ArSO}_2^{\oplus}$ -Addition erfolge am gleichen, nämlich dem endocyclischen N-Atom<sup>71, 78</sup>), ist unhaltbar. Alkyl, ein Substituent mit (+I)-Effekt wirkt in anderer Sinne auf die Stabilisierung des Primärproduktes ein als das elektronenanziehende  $\text{ArSO}_4^-$ . XXI wird mit Methyljodid<sup>85</sup> und Dimethylsulfat<sup>9</sup>) am endocyclischen N, XXIII mit Methyljodid am endocyclischen N, XXIII-Na aber

<sup>80</sup> D. J. Brown u. L. N. Short, J. chem. Soc. [London] 1953, 331.

<sup>81</sup> W. Wilson u. R. Woogger, J. chem. Soc. [London] 1955, 2943.

<sup>82</sup> J. M. Vandenberg u. L. Doub, J. Amer. chem. Soc. 66, 1633 [1944].

<sup>83</sup> A. Maschke, M. Stein u. W. Trauer, Mh. Chem. 85, 168 [1954].

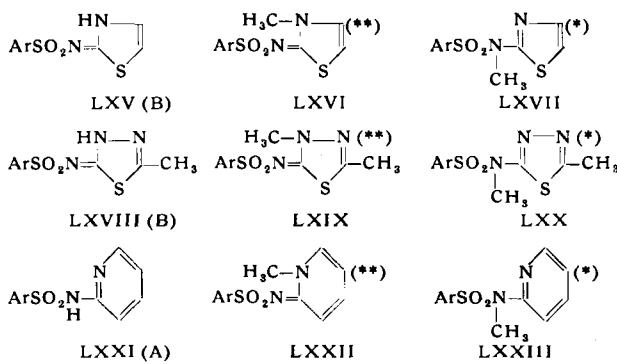
<sup>84</sup> L. Pauling: The Nature of the Chemical Bond. Cornell University Press, Ithaca, N.Y., 1948, S. 137.

<sup>85</sup> E. Nöf, Liebigs Ann. Chem. 265, 108 [1891].

am exocyclischen N methyliert<sup>22</sup>), 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 übergeht<sup>23</sup>). 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 ArSO<sub>2</sub> an den endocyclischen oder exocyclischen N treten kann. Selbst 4-(p-Acetylarnino-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 entacytierten LXIV läßt sich mit Methyljodid am exocyclischen N methylieren<sup>23</sup>). 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<sub>β<sub>1</sub></sub>, B<sub>α<sub>2</sub></sub>) die wahrscheinlichere, wenn man das Amidinsystem isoliert betrachtet. So erscheint das N-Atom als das weniger nucleophile, an dem das elektronenanziehende ArSO<sub>2</sub> sitzt (vgl. Abschnitt 4.1b, Formeln zu B<sub>1</sub>). Wir wiesen bereits darauf hin, daß der ArSO<sub>2</sub>-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 negativen mesomeren Grenzformen (β<sub>2</sub>, β<sub>2'</sub>) noch relativ gering ist, ändert ArSO<sub>2</sub> in Monoarylsulfonyl-Derivaten A/B die Elektronenverteilung stärker zugunsten der „Iminoformen“. Mit Zunahme des Gewichtes von β<sub>2</sub>, β<sub>2'</sub> 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<sup>+</sup> möglich ist, erfolgt bei Sulfonamiden (Ar = p-H<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ein relativer Anstieg des Anteils an „Iminoform“. Der (+M)-Effekt der H<sub>2</sub>N-Gruppe, der die Elektronenanziehung durch ArSO<sub>2</sub> schwächt und damit die „Aminoform“ begünstigt, wird durch die



H<sup>⊕</sup>-Addition aufgehoben. Die Acylierung der p-H<sub>2</sub>N-Gruppe begünstigt so gleichfalls die „Iminoform“. Deshalb enthält z. B. X in Dioxan<sup>24</sup>) 99 %, in Äthanol ca. 70 %, in 0,5 n 50-proz. äthanolischer HCl ca. 30 %<sup>25</sup>) und XI in Äthanol ca. 40 %<sup>26</sup> „Aminoform“. I liegt in Äthanol neutral und sauer fast ausschließlich in der „Iminoform“ vor<sup>25</sup>). Die Abstufungen der Nucleophilie des endocyclischen oder exocyclischen N sind an UV-Spektren im gleichen Lösungsmittel zu diskutieren.

Die UV-Spektren von LXV (Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> oder p-H<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) und LXVI in Äthanol sind nahezu identisch, das von LXVII weicht deutlich ab<sup>9, 25, 29</sup>). Auch das UV-Spektrum von LXVIII (Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) in Äthanol ist dem von LXIX sehr ähnlich, und beide unterscheiden sich deutlich von dem von LXX. Über LXVIII (Ar = p-H<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) kann man keine Aussage machen, da die UV-Spektren beider N-Methylderivate nur wenig verschieden sind<sup>29</sup>). 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 LXVIII aus der Extinktion einer für die „Iminoform“ charakteristischen Bande,  $\lambda_{\max} = 323 \text{ m}\mu$ <sup>25</sup>), zu berechnen und beträgt für LXV (Ar = p-H<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) in Äthanol 70 %.

Da bei LXV und LXVI die Zuordnung einer für die „Iminoform“ charakteristischen Bande später als Irgtum erkannt wurde (s. o.), verglichen wir die UV-Spektren einer Anzahl festgelegter „Amino“- (\*)- und „Iminoformen“ (\*\*) von ArSO<sub>2</sub>-Derivaten von XXII (Tabelle 7), von denen stets nur die letzteren sowie LXVII in geringerer Intensität eine Bande im Gebiet von ca. 320–350 m $\mu$  zeigten. Diese erlaubt also tatsächlich die Bestimmung des Anteils an „Iminoform“ in LXV.

Will man aus pK<sub>a</sub>-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<sup>27a, 40</sup> hervorgeht.

Einerseits soll die besonders geringe Acidität von X durch eine Beteiligung der „weniger sauren“ „Iminoform“ bedingt sein<sup>27a</sup>), andererseits soll sie ein Anzeichen dafür sein, daß bei X die Tendenz zum Vorliegen in der „Iminoform“ weniger ausgeprägt ist als in anderen Sulfonyl-Heterocyclen<sup>40</sup>). Beides ist unhaltbar. I, das fast ausschließlich in der „Iminoform“ vorliegt, ist eine stärkere Säure (vgl. Tabelle 8) als X. LXV, 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 Sulfanilyverbindungen umso geringer ist, je basischer der entsprechende Aminoheterocyclus ist, d. h. je größer pK<sub>a</sub>, umso größer pK<sub>a</sub>.

350 (Å); ca. 300 (W) <sup>20</sup> )	250; 265; 323 (A) <sup>25</sup> )	Ar <sup>1</sup> : 249; [263]; [270]; 318 (M) Ar <sup>2</sup> : [247]; 261; 318 (M)	265; [319] (M) <sup>27</sup> )	266; [321] (M) <sup>29</sup> )	Ar <sup>1</sup> : [219]; [229]; 254; Ar <sup>2</sup> : 263; 321 (M)
LVIII	Ar <sup>2</sup> SO <sub>2</sub> N=	LI	Ar <sup>2</sup> SO <sub>2</sub> N=	L	Ar <sup>2</sup> SO <sub>2</sub> N=
LVII 298 (Å) <sup>28</sup> )	Ar <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> N=	Ar <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> N=	Ar <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> N=	Ar <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> N=	Ar <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> N=
	Ar <sup>4</sup> SO <sub>2</sub> N=	Ar <sup>4</sup> SO <sub>2</sub> N=	Ar <sup>4</sup> SO <sub>2</sub> N=	Ar <sup>4</sup> SO <sub>2</sub> N=	Ar <sup>4</sup> SO <sub>2</sub> N=

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

<sup>a)</sup> nicht identisch mit UV-Spektrum von L.

<sup>b)</sup> nicht identisch mit UV-Spektrum von LI.

(Å) = Äther, (A) = Äthanol, (W) = Wasser, (M) = Methanol. Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar<sup>2</sup> = , Ar<sup>3</sup> = , Ar<sup>4</sup> =

<sup>26</sup>) A. E. Tschitschibabin u. Mitarbb., Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 814 [1921]; 61, 2215 [1928].

<sup>27a)</sup> vgl. XLVI/XLVII (Tabelle 3).

<sup>28)</sup>  $\lambda_{\max}$  von XXIII: 298 (Å), Dioxan-W neutral und sauer<sup>29</sup>).

<sup>29)</sup> A. V. Willi u. W. Meier, Helv. chim. Acta 39, 54 [1956].

Monoarylsulfonyl-Derivat $\alpha$ ) A/B von	$pK_a S$ (nach <sup>87a</sup> )	$pK_1$ (vgl. Tabelle 6)
XXI (= I) ....	7,23	5,39
XXIII (= X) ...	8,48	6,86
XVII (= LXXV) ...	6,35	3,54
LXXIV .....	6,84	
XVIII .....	7,51	

Tabelle 8.  $pK_a$ -Werte

$\alpha$ )  $Ar = p-H_2N-C_6H_4$

LXXIV = 2-Amino-4-methyl-pyrimidin

XVIII = 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin

$pK_a S = pK_a$  der Monoarylsulfonyl-Derivate  
 $pK_1 = pK_a$  der konjuguierten Säure des entsprechenden Aminoheterocyclus.

In kristallinem Zustand liegen LXV und LVIII ( $Ar = p-H_3CCO-NH-C_6H_4$  oder  $p-H_2N-C_6H_4$ )<sup>39</sup> sowie LXXI ( $Ar = p-H_2N-C_6H_4$ ) und 2-(p-Amino-benzolsulfonyl)-amino-pyrimidin (LXXV)<sup>40</sup> mit großer Wahrscheinlichkeit in der Iminoform B vor, da ihre IR-Spektren denen ihrer am endocyclischen N methylierten Derivate sehr ähnlich sind.

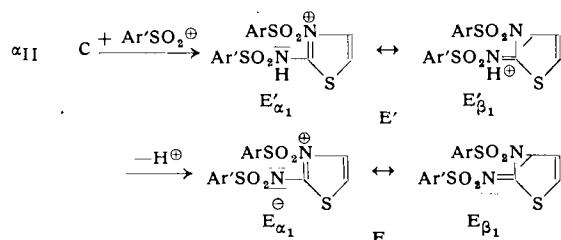
Die Aussage<sup>39,40</sup>), es existierten für Imino- oder Aminoformen der Arylsulfonyl-Derivate von XXIII, XXI, XXXII und eventuell XVII charakteristische IR-Banden, gilt nur für die oben genannten Verbindungen. Die Zuordnungen versagen bei anderen Substituenten in  $ArSO_2$  und bei Diarylsulfonyl-Derivaten mit fixierter Amino- (D) oder Iminoform (E).

Die bisherige Diskussion hat gezeigt, daß bei einer Reihe von Aminoheterocyclen und deren Monoarylsulfonyl-Derivaten Abstufungen der Nucleophilie im cyclischen Amidinsystem theoretisch zu erwarten und mit physikalischen Methoden erfassbar sind. Die Eigenschaften und Strukturen der Diarylsulfonyl-Derivate sind eine Folge und zugleich Bestätigung dieser Abstufungen.

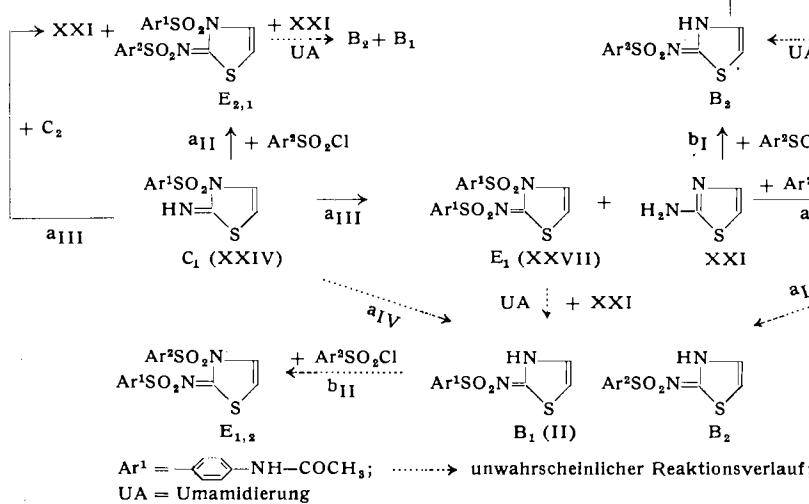
## 4.2 Sekundärreaktionen der Arylsulfonierung

### a) Von $a_I$ ausgehende Sekundärreaktionen:

Da in  $C_x$ , (vgl. Abschnitt 4.1b) das positiviert S-Atom des  $ArSO_2$  an das positiviert endocyclische N gebunden



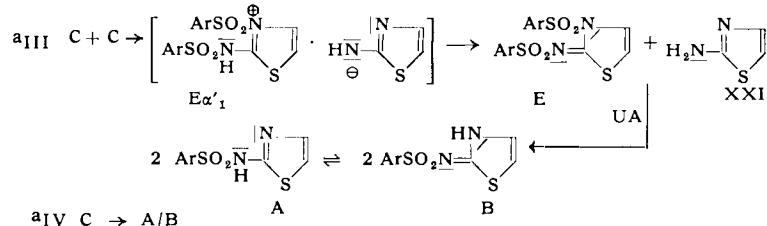
ist, kann C als Arylsulfonierungsmittel wirken. Die bisherige Annahme, Diarylsulfonyl-Derivate entstünden durch Addition von  $ArSO_2^+$  an C ( $a_{II}$ ), war mit XXIV zu prüfen.



Als Hauptprodukte entstehen aus XXIV und  $Ar^2SO_2Cl$   $E_1$ ,  $B_2$  und  $E_2$ , wenn  $Ar^2 = p-ClC_6H_4$ ,  $E_1$  und  $B_2$ , wenn  $Ar^2 = C_6H_5$ . In beiden Fällen wird auch  $E_{2,1}$  isoliert,  $B_1$  nicht.

Diarylsulfonyl-Derivate E entstehen demnach keinesfalls allein nach  $a_{II}$ .

Die Umlagerung von  $C_1$  (Abschnitt 2.2) in indifferenten Lösungsmitteln ( $a_{III}$ ) beginnt mit einer schnell verlaufenden intermolekularen Arylsulfonierung von  $C_1$ , der eine langsame Umamidierungsreaktion folgt. In festem Zustand, d. h. unter Bedingungen, die für eine bimolekulare



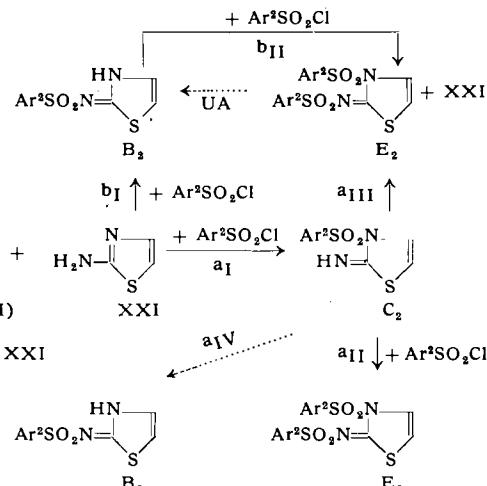
Reaktion ungünstig sind, läßt sich die intramolekulare Arylsulfonierung ( $a_{IV}$ ) ohne intermediäres Auftreten von E und XXI realisieren, in Lösung verliert sie dagegen auf Kosten der viel schneller verlaufenden Startreaktion  $a_{III}$  ihre Bedeutung. Nach Abb. 1 lagert sich  $C_1$  in weniger als 1 min in  $E_1$  und XXI um, wobei  $a_{IV}$  entweder gar nicht oder nur wenig beteiligt ist.

Auch bei der Reaktion zwischen  $C_1$  und  $Ar^2SO_2Cl$  spielt  $a_{IV}$  kaum eine Rolle, denn es entsteht kein  $B_1$ . Das Fehlen von  $B_1$  erlaubt außerdem, die formal möglichen Umamidierungen auszuscheiden. Für die Bildung von E aus C bleiben nur die Sekundärreaktionen  $a_{III}$  und  $a_{II}$  übrig, von denen  $a_{III}$  sicher ist,  $a_{II}$  möglich aber nicht notwendig. Die Monoarylsulfonyl-Derivate  $B_2$  entstehen also im wesentlichen aus XXI und  $Ar^2SO_2Cl$  nach der Primärreaktion  $b_1$ , Diarylsulfonyl-Derivate E über  $a_1$ ,  $a_{III}$  und über  $b_1$ ,  $a_{II}$  (vgl. Abschnitt 4.2b).

In wäßrig-alkalischer Lösung bildet sich unter Bedingungen, bei denen  $C_1$  noch nicht abgebaut (vgl. Abschnitt 2.2) wird, aus dem in Wasser sehr wenig löslichen  $C_1$  und  $Ar^2SO_2Cl$  kein  $E_1$ . Beim Abbau von  $C_1$  mit 2n Sodalösung treten aber stets auch größere, mit 2n Natronlauge kleine Mengen  $E_1$  auf, was nur über  $a_{III}$  möglich ist. Demnach darf man auch in wäßrigem Milieu die Bildung von E über  $a_1$  und  $b_1$  erwarten, zumal frisch gebildetes, feinst verteiltes  $C_1$  reaktionsfähiger sein dürfte als vorher isoliertes und getrocknetes.

Eine  $a_{IV}$  analoge Umlagerung, bei der eine Acetyl- oder Benzoylgruppe vom endocyclischen N zum exocyclischen N wandert, wurde bei 3-Amino-1,2,4-tetrazol beobachtet<sup>87b</sup>.

<sup>87b) H. A. Staab u. G. Seel, Chem. Ber. 92, 1302 [1959].</sup>



### b) Von $b_1$ ausgehende Sekundärreaktionen

Die von  $b_1$  ausgehenden Sekundärreaktionen sind mit den Monoarylsulfonyl-Derivaten A/B aller betrachteten Aminoheterocyclen durchführbar. Monoarylsulfonyl-Derivate A/B von **XXI**, **XXII** und **XXVIII** reagieren nach  $b_{II}$ , Monoarylsulfonyl-Derivate von  $\alpha$ -Amino-pyrimidinen nach  $b_{III}$  und Monoarylsulfonyl-Derivate von **XXIII** nach  $b_{II}$  oder  $b_{III}$  (Tabelle 1). Unter analogen Bedingungen entstehen aus  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  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  $a_1$  begünstigten **XXI** auch die Primärreaktion  $b_1$  abläuft (Abschnitt 4.2a).

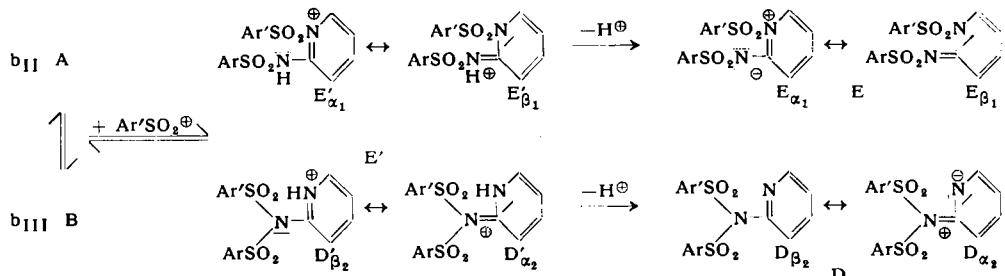
Nach  $b_{II}$  tritt das zweite  $\text{ArSO}_2$  an das endocyclische N, nach  $b_{III}$  an das exocyclische N. Im Abschnitt 4.1c ist auseinandersetzt, daß und wieso bei **XXI** und **XXII** sowie deren Monoarylsulfonyl-Derivaten das endocyclische N noch relativ nucleophil, bei  $\alpha$ -Amino-pyrimidinen und deren Monoarylsulfonyl-Derivaten das exocyclische N be-

Will man aus **XXI** und  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  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.

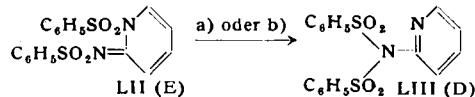
Der technische Nachteil der formulierten Umamidierung besteht u. a. darin, daß **XXI** trocken einzusetzen ist. Setzt man 1 Mol **XXVII** mit 4 Mol **XXI** in siedendem Wasser um, so erhält man nur 63 % II. Die Umamidierung von **XXVII** mit Ammoniak<sup>5, 89, 90, 69</sup>, die auch bei Diarylsulfonyl-Derivaten D durchgeführt wird<sup>64b</sup>), umgeht zwar den Nachteil, kann aber Trennungsprobleme für die entsprechenden Monoarylsulfonyl-Derivate und Sulfanilamid auftreten (siehe z. B. <sup>69</sup>).

Die Grenzform  $E_{\alpha_1}$  ( $b_{II}$ , 4.2b) zeigt, wieso bei der Hydrolyse, Alkoholyse und Aminolyse von Diarylsulfonyl-Derivaten E das am endocyclischen N sitzende  $\text{ArSO}_2$  bevorzugt abgespalten wird. Das gilt auch für **LXXVI**.

Aus dem Isomer (E) von **LXXVI** erhält man entsprechend 100 % p-Toluolsulfonyl-piperidin<sup>48</sup>). Diarylsulfonyl-Derivate D mit den gleichen  $\text{ArSO}_2$ -Resten verhalten sich bei der Umamidierung ganz anders.



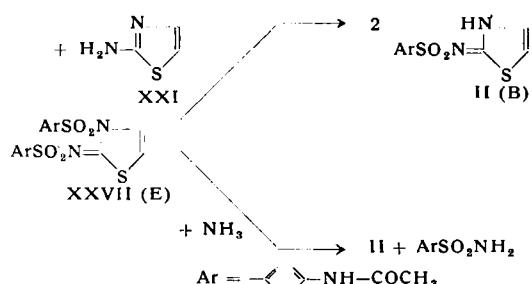
sonders nucleophil ist und **XXIII** sowie Monoarylsulfonyl-Derivate von **XXIII** eine Mittelstellung einnehmen. Diese tendiert allerdings in Richtung „Aminoform“, wie die Umklagerung von **LII** in **LIII** zeigt.



- 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

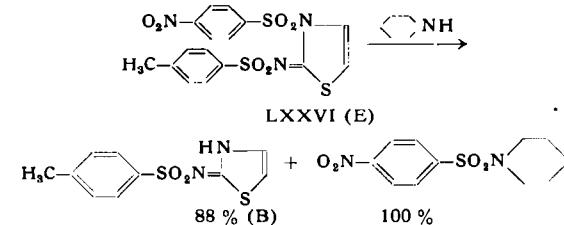
Verbindungen E sind Arylsulfonierungsmittel, um so mehr, je größeres Gewicht die „Aminoformen“  $E_{\alpha_1}$  haben. Deshalb arylsulfonyrieren Diarylsulfonyl-Derivate E von **XXIII** bereits Alkohole (Abschnitt 3.2) und sich selbst (s. o.). Die Umamidierung der Diarylsulfonyl-Derivate E von **XXI** 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. <sup>24, 88, 89</sup>.



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

<sup>89</sup> Spofa, Ö. P. 172609; Chem. Zbl. 1953, 8666.

Das Gewicht der Grenzstruktur  $D_{\alpha_2}$  von D ist gering. Diarylsulfonyl-Derivate D existieren nur von den in unserer Reihe rechts stehenden Aminoheterocyclen, bei denen die „Iminoformen“ weniger bevorzugt sind. Auch aus D ist



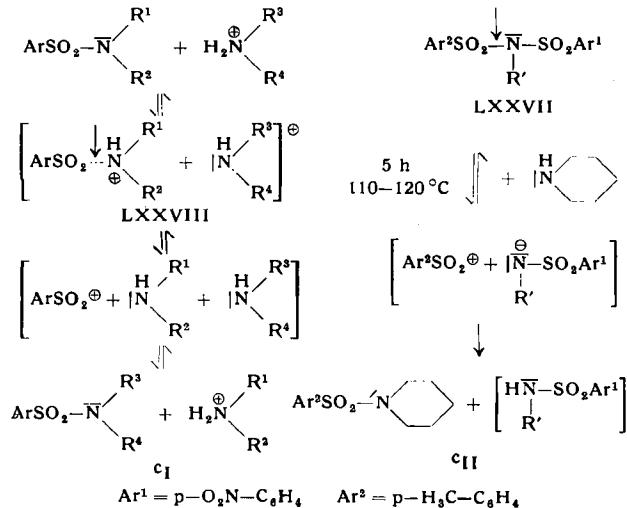
ein  $\text{ArSO}_2$  relativ leicht abspaltbar. Dies wird aber in weit stärkerem Maße als bei E durch den zweiten  $\text{ArSO}_2$ -Rest bewirkt, der das exocyclische N positiviert und dadurch die S–N-Bindung des ersten lockert. Die Umamidierung von D muß der Umamidierung von Diarylsulfonyl-aniliden (**LXXVII**,  $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$ ) ähnlich sein, und zwar umso mehr, je geringer das Gewicht der mesomeren Grenzform („Iminoform“)  $D_{\alpha_2}$  ist.  $D_{\alpha_2}$  deutet eine Schwächung beider S–N-Bindungen an.

Nach **Klamann**<sup>91</sup>) ist die Umamidierung von Arylsulfonylaminen (**c<sub>I</sub>**) nur in Gegenwart von Säuren oder Aminosalzen möglich. Im Übergangszustand wird durch Addition von  $\text{H}^+$  an das freie Elektronenpaar des Amid-N die konjugierte Säure **LXXVIII** gebildet, in der die S–N-Bindung (↓) durch Positivierung des N gelockert ist. In D und entsprechenden Aniliden (**LXXVII**) bestehen ähnliche Voraussetzungen für einen nucleophilen Angriff wie in **LXXVIII**. Elektronenanziehende Substituenten ((–M)-, (–I)-Effekt) in  $\text{Ar}^1$  verstärken die Positivierung des Amid-N durch

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

<sup>91</sup> D. Klamann u. E. Fabienke, Chem. Ber. 92, 712 [1959].

$\text{Ar}^1\text{SO}_2$  und damit die Lockerung der S—N-Bindung ( $\downarrow$ ) zu  $\text{Ar}^2\text{SO}_2$ . Elektronenliefernde Substituenten ((+M)-, (+I)-Effekt) in  $\text{Ar}^2$  müssen diese Lockerung noch unterstützen. Diese Effekte sind so stark, daß bei der Kombination  $\text{Ar}^1 = \text{p}-\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4/\text{Ar}^2 = \text{p}-\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4$  und  $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$  die Umamidierung praktisch ausschließlich nach  $\text{c}_{\text{II}}$  abläuft<sup>48</sup>). Tragen  $\text{Ar}^1$  und  $\text{Ar}^2$  analog wirkende Substituenten, so entstehen außer den  $\text{c}_{\text{II}}$ -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  $\text{c}_{\text{II}}$  vorausgesetzte Positivierung des Amid-N erkennt man z. B. an der Abnahme des  $\text{pK}$  von Arylsulfonamiden, deren  $\text{ArSO}_2$  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  $\text{pK}$  immer kleiner<sup>92</sup>), 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*<sup>93</sup>) vermutlich Umamidierungs-Mechanismus für Arylsulfonsäureamide, so müßte sich Piperidin an das am meisten positivierte S-Atom, d.h. an das  $\text{Ar}^1 = \text{p}-\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4$  benachbarte, addieren und die Spaltung gerade umgekehrt verlaufen.

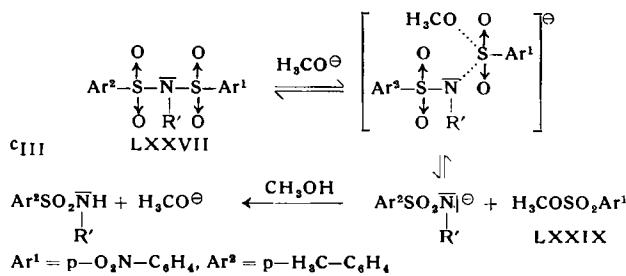
Die Alkoholat-spaltung von Arylsulfonamiden<sup>94, 18</sup>) beginnt mit einer Addition an den Sulfonylschwefel. Bei D und entspre-

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

<sup>93</sup>) J. M. Kogan u. W. M. Dsiomko, *J. allg. Chem. [russ.]* 21, 1891 [1951]; 23, 1234 [1953].

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

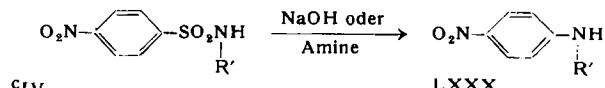
chenden Aniliden muß sie bevorzugt an dem am stärksten positivierten S-Atom erfolgen. Aus LXXVII ( $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ ) wird von Natriummethylat oder methanolischer KOH  $\text{Ar}^1\text{SO}_2$  abgespalten und nicht, wie mit Piperidin,  $\text{Ar}^2\text{SO}_2$ <sup>48</sup>). Von sekundären Alkylierungs-



reaktionen durch LXXIX sei hier abgesehen. Auch bei N,N-Diarylsulfonylaminen ist demnach der Mechanismus der Alkoholyse ( $\text{c}_{\text{III}}$ ) ein anderer als der der Umamidierung ( $\text{c}_{\text{II}}$ ).

Es ist grundsätzlich nicht zu erwarten, daß bei LXXVII der Einfluß von  $\text{R}'$  auf die S—N-Bindungen konstant ist. Praktisch 100-proz. gemäß  $\text{c}_{\text{II}}$  werden außer dem Anilid ( $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ ) analog substituierte Derivate D von XVII, XVIII und XIX gespalten<sup>48</sup>). Dies schließt aus (vgl. Abschnitt 3.2), daß XXXVIII/XXXIX, XL/XLI sowie XLII/XLIII (Tabelle 3) Isomerenpaare  $\text{E}_1/\text{E}_2$  sind. Die Umamidierung des analogen Derivats D von XXIII (XLVI/XLVII) verläuft zu ca. 75% gemäß  $\text{c}_{\text{II}}$ , 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  $\text{c}_{\text{II}}$  ist  $\text{Ar}^1\text{SO}_2-\text{NHR}'$  in Klammern gesetzt, da Folgereaktionen  $\text{c}_{\text{IV}}$  zu erwarten sind. Sie treten ein bei p-Nitrobenzolsulfonylderivaten von Harnstoff<sup>95</sup>), XVII<sup>96, 64c</sup>), LIX<sup>64c</sup>); Anilin



[5,8], XXIII [80], XVII [100], LXXIV [41,6], XVIII [0], XIX [14,8]<sup>48</sup>). 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]

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

<sup>96</sup>) 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. HÖBERG

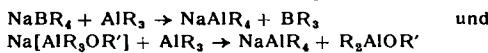
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim-Ruhr

Nach J. B. Honeycutt jr. und J. M. Riddle<sup>1</sup>) kann man Natriumbor-tetraalkyle aus Bortrialkylen, Natriummethyl 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, Dialkoxy-aluminiumalkylen, 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  $\text{NaCl}$  zu trennen. Sie reagieren in mancher Hinsicht wie „gelöste Natriumalkyle“ und lassen sich entsprechend verwenden<sup>1</sup>). Die Reaktionen kann man so leiten, daß die zugrundeliegenden Aluminium- bzw. Borverbindungen unverändert wieder zurückgehalten werden (vgl. auch<sup>1</sup>)).

Zur Herstellung von  $\text{NaAlR}_4$  läßt sich das Verfahren indirekt ausnützen, indem man zunächst  $\text{NaBR}_4$  oder  $\text{Na}[\text{AlR}_3\text{OR}']$  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 feinverteilt 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.