

*Diphenylchlorphosphin im Eintopfverfahren:* 39 g (0.5 Mol) Benzol, 225 g (2 Mol) Phosphortrichlorid und 88 g (0.66 Mol) Aluminiumchlorid wurden 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend steigerte man die Außentemperatur langsam auf 280°, wobei 104.6 g Phosphortrichlorid übergingen. Nach dem Abkühlen wurden 100 g (1.33 Mol) ausgeglühtes Kaliumchlorid dazugegeben. I. Vak. gingen bei einer Badtemperatur von 250–280° und bei 1 Torr 23.8 g (43% d. Th.) an *Diphenylchlorphosphin* über.

Mit Phosphorpentachlorid bzw. Pyridin als Komplexbildner für das Aluminiumchlorid betrugen die Ausbeuten 15 bzw. 30% d. Th.

*Diphenyltrichlorphosphoran*<sup>3)</sup>: 218 g (1 Mol) *Diphenylphosphinsäure* und 417 g (2 Mol) *Phosphorpentachlorid* wurden nach Beendigung der exothermen Reaktion so lange auf ca. 200° erhitzt, bis kein Phosphoroxychlorid mehr abdestillierte. Letzte Reste an Phosphoroxychlorid wurden i. Vak. entfernt. Der Rückstand ließ sich aus Nitrobenzol, Benzol oder Dioxan umkristallisieren. Ausb. 274 g (80% d. Th.) an farblosen, sehr feuchtigkeitsempfindlichen Kristallen, die bei 150° schmolzen.

*Reduktion von Diphenyltrichlorphosphoran mit Triphenylphosphin:* 21.8 g (0.1 Mol) *Diphenylphosphinsäure* und 41.7 g (0.2 Mol) *Phosphorpentachlorid* wurden wie oben beschrieben behandelt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 26.2 g (0.1 Mol) *Triphenylphosphin* versetzt und 3 Stdn. auf 200° erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsprodukt i. Vak. abdestilliert. Ausb. 27 g (61.3% d. Th.) *Diphenylchlorphosphin* vom Sdp.<sub>5</sub> 160°.

*p-Xylyl-dichlorphosphin:* Analog der Vorschrift von B. BUCHNER<sup>9)</sup> wurden aus 85 g (0.9 Mol) *p-Xylol*, 159 g (1.2 Mol) Aluminiumchlorid und 495 g (3.6 Mol) *Phosphortrichlorid* 115 g (56% d. Th.) *p-Xylyl-dichlorphosphin* vom Sdp.<sub>1.5</sub> 95° erhalten.

## FRITZ ARNDT, BERND EISTERT, RUDOLF GOMPPER und WOLFGANG WALTER

### Über die Reaktion tautomerer oder potentiell tautomerer Substanzen mit Diazoalkanen, insbesondere Diazomethan

Aus dem Chemischen Staatsinstitut der Universität Hamburg, Institut für Organische Chemie, dem Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, und dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 1. Februar 1961)

Gemeinsame Stellungnahme der Vertreter verschiedener Auffassungen über den Ablauf der Alkylierungsreaktionen tautomerer Systeme mit Diazoalkanen, insbesondere mit Diazomethan, welche eine von den vier Autoren anerkannte Diskussionsbasis und Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen enthält.

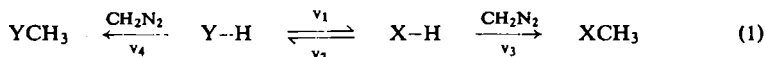
Zwei kürzlich veröffentlichte Abhandlungen über die Methylierung von Carbonsäureamiden mit Diazomethan<sup>1)</sup> wurden inzwischen ausführlich diskutiert. Im Hinblick auf die grundsätzliche Bedeutung der einschlägigen Fragen soll in einer gemeinsamen Stellungnahme

<sup>1)</sup> R. GOMPPER, Chem. Ber. 93, 187, 198 [1960].

versucht werden, einen Überblick über Tatsachen und Deutung der Alkylierungen mit Diazoalkanen zu geben. Zum besseren Verständnis seien zunächst die beiden Theorien der Methylierungsreaktion, so wie sie von den Autoren aufgestellt worden sind, noch einmal kurz erläutert.

### 1. THEORIE VON F. ARNDT<sup>2)</sup>

Für die Reaktion tautomerer Substanzen mit Diazomethan sollte gelten:



YH bedeutet dabei die Form mit der geringeren, XH die Form mit der größeren *dynamischen Acidität* (d. h. Protonbeweglichkeit). Nach den schon auf v. PECHMANN zurückgehenden Grundsätzen wird das H „direkt“ durch Methyl ersetzt.

Die Geschwindigkeiten der beiden Methylierungsreaktionen  $v_3$  und  $v_4$  hängen, außer von den Gleichgewichtskonzentrationen von XH und YH, vor allem von ihren dynamischen Aciditäten ab. XH reagiert schneller; das hierdurch jeweils dem Gleichgewicht entzogene XH wird aus YH durch Umlagerung nachgeliefert. Haben beide Formen eine zur Reaktion hinreichende dynamische Acidität, so entstehen  $XCH_3$  und  $YCH_3$  nebeneinander, aber immer ist der Anteil von  $XCH_3$  im Gesamtprodukt größer als der von XH im Gleichgewicht. Ist nur XH sauer genug, so geht die gesamte Substanz über das Gleichgewicht hinweg in  $XCH_3$  über. Jede OH-Form (z. B. Enol) hat eine wesentlich größere dynamische Acidität als die zugehörige CH-Form oder (mit geringerem Unterschied) NH-Form. Damit sind alle bekannten Tatsachen<sup>1-3)</sup> ohne Widerspruch erklärbar.

Der Chemismus der direkten Methylierung kann durch folgendes Schema wiedergegeben werden:



Demnach bildet sich zunächst der Protonbrückenkomplex I. Je mehr das Brückenproton bereits dem C des Diazomethans angehört, d. h. je größer die dynamische Acidität von XH ist, desto instabiler wird die Diazogruppe, mit desto größerer Häufigkeit wird also  $N_2$  austreten, worauf das Stadium II kontinuierlich in III übergeht. Damit wird die Abhängigkeit von der dynamischen Acidität und der direkte Ersatz von H durch Methyl erklärt. Bei der Reaktion einer Deutonsäure XD mit Diazomethan entsteht zum Teil mehrfach deuterierter Ester; das Brönstedt-Gleichgewicht zwischen Diazomethan und Benzoesäure stellt sich in Toluol bei 70° ziemlich weitgehend ein (Versuche mit  $^{14}C$ - und D-Markierung)<sup>4)</sup>. Dies läßt sich mit der Annahme erklären, daß I die Eigenschaft eines orientierten Ionenpaares besitzt und bezüglich seiner Bildung reversibel ist. Es gibt Beobachtungen<sup>5a-d)</sup>, die nach Auffassung von ARNDT, EISTERT und WALTER eine solche Annahme rechtfertigen.

<sup>2)</sup> F. ARNDT, in *Organic Analysis*, Vol. I, S. 197–241; Interscience Publishers, New York 1953.

<sup>3)</sup> R. HUISGEN, *Angew. Chem.* **67**, 439 [1955].

<sup>4)</sup> Privatmitteilung von R. HUISGEN an R. GOMPPER.

<sup>5)</sup> a) D. B. DENNEY, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1706 [1950]; b) J. S. ARD und T. D. FONTAINE, *Analytic. Chem.* **23**, 133 [1951]; c) G. M. BARROW und E. A. YERGER, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5211 [1954]; E. A. YERGER und G. M. BARROW, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 4474 [1955]; d) M. M. DAVIS und M. PAABO, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 5081 [1960].

Bei Vergleich verschiedener Substanzen untereinander gehen die statischen Bruttoaciditäten und ihre dynamischen Aciditäten meist parallel<sup>6)</sup>. Dagegen lassen sich die Aciditäten der verschiedenen Formen einer und derselben Substanz nicht in dieser Weise vergleichen. Für die Methylierung mit Diazomethan sind nur die dynamischen Aciditäten der reagierenden Einzelformen, nicht aber die statischen Aciditäten entscheidend. Als Beispiel aus der Reihe der (CH<sub>3</sub>)-(OH)-aciden Verbindungen hat GOMPPER<sup>1)</sup> das Dimedon gewählt, für das G. S. HAMMOND<sup>7)</sup> statische Aciditätswerte  $pK_{\text{Enol}} = 5.23$  und  $pK_{\text{Keton}} = 5.25$  angibt. In der zugrundeliegenden Arbeit von G. SCHWARZENBACH<sup>8)</sup> wird jedoch nicht  $pK_{\text{Keton}}$ , sondern die Gesamtheit  $pK_{(\text{Keton} + \text{Enol})} = 5.25$  angegeben. Selbst wenn man unterstellt, daß die von SCHWARZENBACH<sup>8)</sup> mitgeteilten Werte zutreffen und daß der aus dem Bromverbrauch ermittelte Enolgehalt von 95% in wäßriger Dimedonlösung richtig ist<sup>9)</sup>, so würde sich aus diesen Daten ergeben, daß die statische Acidität der Ketoform des Dimedons ca. 20 mal größer wäre als die der Enolform. Bekanntlich ist der  $pK$ -Wert einer tautomerer Einzelform eine Rechnungsgröße, die für die Protonabgabe-Geschwindigkeit keine Bedeutung hat. Worauf es für diese, z. B. nach Schema (1), ankommt, ist nicht die statische, sondern die *dynamische* Acidität<sup>6)</sup>; diese ist für ein *trans*-fixiertes Enol wie das des Dimedons immer weit größer als die der zugehörigen CH-Form. Die ausschließliche Bildung von *O*-Methylderivat beim Dimedon ist also nach Schema (1) zu erwarten. Im übrigen wurden nicht nur aus Dimedon, sondern auch aus Dihydroresorcin und seinem 4-Bromderivat mit Diazomethan quantitativ die Mono-*O*-methyläther erhalten<sup>10)</sup>.

Bei einigen extrem aciden Verbindungstypen wie Sulfonylketonen und Arylnitroalkanen, die mit Diazomethan ausschließlich *O*-Methylderivate liefern, konnte vor 25–30 Jahren eine OH-Form nicht mit anderen Methoden nachgewiesen werden; für die *O*-Methylierung wurde ein anderer Chemismus, die „indirekte Methylierung“, angenommen. Heute erscheint es aber denkbar, daß es mit verfeinerten Methoden gelingt, so kleine Mengen von Enol- bzw. -*aci*-Nitroform nachzuweisen, daß sie zur Erklärung der *O*-Methylierung bzw. der *S*-Methylierung bei Thioamidgruppen ausreichen.

Aus Schema (1) folgt auch die sog. „Reaktionskinetische Abhängigkeit“. Diese bezieht sich nicht nur auf die Bildung von *N*- und *O*-Methylderivat bei Amiden, sondern allgemein auf das Mengenverhältnis von YCH<sub>3</sub> und XCH<sub>3</sub> in dem Produkt aus einer Substanz, die im Kristall YH ist, aber in Lösung sich zum Teil in XH umlagert; YH und XH können Keto- und Enolform, Amid und Iminol oder beides OH-Formen sein ( $\alpha, \gamma$ -Pyronol-Tautomerie). In allen diesen Fällen begünstigt nach Schema (1) geringe Stationärkonzentration von Diazomethan die Bildung von XCH<sub>3</sub>, weil dann dem YH mehr Zeit gelassen wird, sich in XH umzulagern. Diese Erscheinung wurde zuerst bei 6-Methyl-thiacumarindiol gefunden<sup>11)</sup>; später<sup>12)</sup>

<sup>6)</sup> Vgl. hierzu auch die Ausführungen von R. G. PEARSON und R. L. DILLON, J. Amer. chem. Soc. 75, 2439 [1953], über die Unterschiede zwischen der Gleichgewichts-Acidität und der durch Bromierung gemessenen Ionisierungs-Geschwindigkeit.

<sup>7)</sup> G. S. HAMMOND, in M. S. NEWMAN, Steric Effects in Organic Chemistry, S. 453, John Wiley & Sons, New York 1956.

<sup>8)</sup> G. SCHWARZENBACH und E. FELDER, Helv. chim. Acta 27, 1701 [1944].

<sup>9)</sup> Die Zweifel gründen sich auf neuere Bromierungsversuche von W. WALISCH (Dissertat. Univ. Saarbrücken 1956, S. 100).

<sup>10)</sup> F. ARNDT, L. LOEWE und R. GINKÖK, Istanbul Univ. Fen Fak. Mecmuasi [Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul], Ser. A XI, 165 [1946].

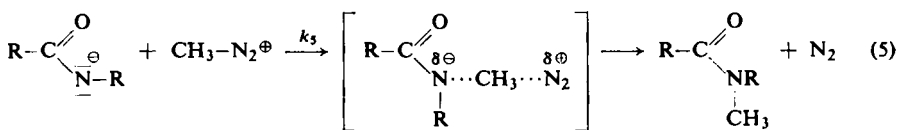
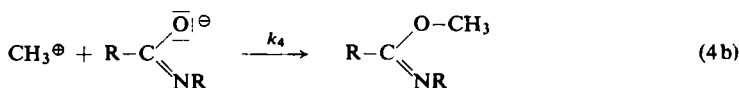
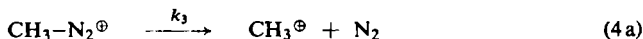
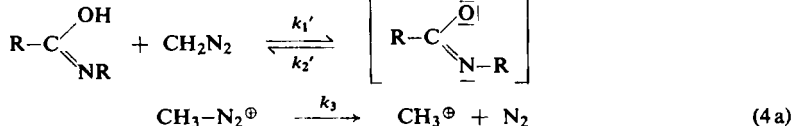
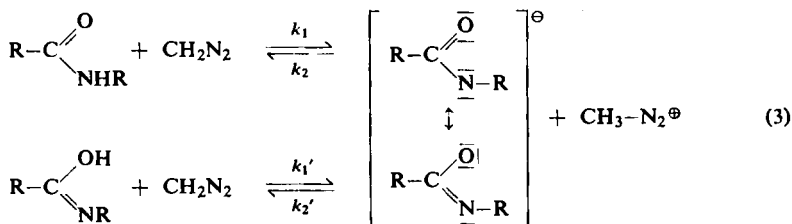
<sup>11)</sup> F. ARNDT und B. EISTERT, Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 39 [1929].

<sup>12)</sup> F. ARNDT und C. MARTIUS, Liebigs Ann. Chem. 499, 235, 249 [1932]; F. ARNDT und A. SCHOLZ, Liebigs Ann. Chem. 510, 62 [1934]; F. ARNDT und B. EISTERT, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 1572 [1935].

wurde sie für zahlreiche Keto-Enol-, Amid-Iminol- und Pyronol-Tautomerien auf Grund von (1) vorausgesagt und in systematischen Versuchen bestätigt<sup>2,13)</sup>.

## 2. THEORIE VON GOMPPER

Es gilt folgendes Schema:



Dem Methylierungsschritt ist das Brönstedt-Gleichgewicht (3) vorgelagert, in dem aus Diazomethan die korrespondierende Säure  $\text{CH}_3\text{N}_2^{\oplus}$ , das eigentliche Methylierungsmittel, und daneben das mesomere Amidanion entstehen. Die Gleichgewichtseinstellung braucht keineswegs vollständig zu sein; entscheidend ist allein das Auftreten mesomerer Anionen neben dem  $\text{CH}_3\text{N}_2^{\oplus}$ . Die weitere Methylierung ist dann, in Abhängigkeit von der Natur des Anions und von den Reaktionsbedingungen, eine  $\text{S}_{\text{N}}$ -Reaktion mit stärkerer oder schwächerer nucleophiler Beteiligung des Anions im Übergangszustand ((4) und (5) symbolisieren das  $\text{S}_{\text{N}}1$ - und  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Extrem der Skala). Die *O*-Methylierung ist auf dieser Basis so zu erklären, daß der produktbestimmende Schritt einer  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion durch die elektrostatische Anziehung bestimmt wird, die von einem Carbeniumion auf den nucleophilen Partner ausgeübt wird. Als Gegenpol zur positiven Ladung des  $\text{CH}_3^{\oplus}$  tritt bevorzugt dasjenige Atom des mesomeren Anions auf, das die größte Elektronendichte besitzt, also der Sauerstoff (vgl. dazu l. c.<sup>14-16)</sup>. Bei der  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion entscheidet demgegenüber die Nucleophilität; da im Amidanion der Stickstoff nucleophiler ist als der Sauerstoff (wie z. B. die *N*-Alkylierung der Amidmetallsalze zeigt), bekommt man hier überwiegend *N*-Methylierung.

Diese Anschauung ließ sich dadurch stützen, daß im Falle des Saccharins Anionenzusatz die *N*-Methylierung, Übergang zu einem polaren Lösungsmittel die *O*-Methylierung fördert. Des weiteren zeigte der Zusammenhang zwischen Methylierungsverlauf (Verhältnis  $\text{OCH}_3 : \text{NCH}_3$ ) und den IR-Spektren der Amide die geforderte Beziehung zwischen Amidmesomerie

<sup>13)</sup> S. z. B. neuerdings NAKATA, TAKAHASHI, YAMADA und HIRATA, Tetrahedron Letters [London], Nr. 16, 13–15 [1959].

<sup>14)</sup> N. KORNBLUM, R. A. SMILEY, R. K. BLACKWORD und D. C. IFFLAND, J. Amer. chem. Soc. 77, 6269 [1955].

<sup>15)</sup> R. GOMPPER und O. CHRISTMANN, Chem. Ber. 92, 1935 [1959].

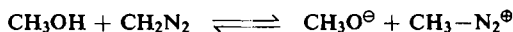
<sup>16)</sup> R. GOMPPER, Ambivalenz und Reaktivität in der organischen Chemie (Vortrag vor dem GDCh-Ortsverb. Ludwigshafen, 1. 6. 1960).

und nucleophilem Potential der Anionen. Bei der Methylierung von Hydroxy-pyrazolopyrimidinen<sup>17)</sup> hat sich das IR-Spektrum neuerdings wiederum als zuverlässiger Wegweiser für die Voraussage des Methylierungsverlaufes erwiesen.

Das Reaktionsschema (3)–(5) gilt selbstverständlich auch für die Umsetzungen von Keto-Enol-Systemen oder anderen tautomerer bzw. potentiell tautomerer Substanzen. Es erfaßt demgemäß auch die Methylierung von Verbindungen, für die bis jetzt eine Tautomerie nicht nachgewiesen werden konnte und die trotzdem ausschließlich *O*-methyliert werden. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Methylierungsverlauf und Enolgehalt: Verbindungen mit außerordentlich kleinem Enolgehalt (Nitroessigester) liefern ausschließlich *O*-Methylderivat, während solche mit hohem Enolgehalt (Acetylaceton) neben *O*-Methyl- auch *C*-Methylderivat ergeben (analog sind die Verhältnisse bei Amiden<sup>1,18)</sup>).

Die skizzierte Theorie stützt sich ohne Zusatzannahme auf die Grundprinzipien der  $S_N$ -Reaktionen und ordnet sich somit zwanglos in die Theorie der Umsetzungen mesomerer Verbindungen mit elektrophilen Agentien ein<sup>16)</sup>. Für das vorgelagerte Gleichgewicht (3) sowie den  $S_N1$ - (4) und  $S_N2$ -Methylierungsschritt (5) ist in der zur Diskussion stehenden Arbeit<sup>1)</sup> schon ein reichhaltiges Beweismaterial zusammengetragen worden. Es läßt sich noch durch folgende Tatsachen ergänzen:

Das Auftreten frei beweglicher Methyldiazoniumionen wird dadurch nahegelegt, daß die Lösung von Diazomethan in Methanol eine gegenüber dem Solvens etwas gesteigerte Leitfähigkeit zeigt<sup>19)</sup>:



R. HUISGEN und C. RÜCHARDT<sup>20)</sup> fanden bei der Umsetzung von *n*-Diazopropan mit Säuren den Grad der Isomerisierung lösungsmittelabhängig, entsprechend dem Übergang von getrennt solvatisierten Ionen zu orientierten Ionenpaaren. Ein schönes Beispiel für das Auftreten von Carbeniumionen bietet auch die Umsetzung des Diazocyclobutans mit *p*-Phenylazobenzoesäure<sup>21)</sup>, die zu etwa gleichen Teilen Ester des Cyclobutanols und des Cyclopropylcarbinols ergab. Auch der Einbau von Lösungsmittelmolekeln wurde beobachtet<sup>20,21)</sup>.

Die Auffassung von einem vorgelagerten Brönstedt-Gleichgewicht unter Einbeziehung des orientierten Ionenpaares wird noch zusätzlich dadurch untermauert, daß die Zersetzung des *N*-[*n*-Butyl]-*N*-nitroso-acetamids in Cyclohexan in Gegenwart von Na-Benzolat zu einem Gemisch von Butylacetat und Butylbenzoat führt<sup>22)</sup>. Die Entstehung von 32%  $\beta$ -Jod-äthylbenzoat bei der Zersetzung des *N*-Nitroso-*N*-[ $\beta$ -benzoyloxy-äthyl]-benzamids in Gegenwart von Natriumjodid<sup>23)</sup> ist in gleicher Weise zu interpretieren. Das intermediäre Auftreten mesomerer Anionen selbst in völlig unpolarem Medium geht auch aus der Kinetik der Racemisierung und Enolisierung des  $\alpha$ -Phenyl-acetessigesters in Hexan, katalysiert durch Piperidin, hervor<sup>24)</sup>. Schließlich muß in diesem Zusammenhang erwähnt werden, daß  $\beta$ -Diketone, in deren Anion aus sterischen Gründen keine Mesomerie möglich ist, auch keine über die der einfachen Ketone hinausgehende Acidität aufweisen<sup>25)</sup>. Dasselbe gilt für mesomeriefreie Amide: Das 2,2-Dimethyl-chinuclidon-(6) besitzt eine mit der des Anilins vergleichbare Basizität<sup>26)</sup>.

17) H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und W. RESEMAN, unveröffentlichte Versuche (1960).

18) A. ALBERT und J. N. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] 1956, 1294.

19) H. BREDERECK, R. SIEBER und L. KAMPHENKEL, Chem. Ber. 89, 1169 [1956].

20) Liebigs Ann. Chem. 610, 1 [1956].

21) D. E. APPLEQUIST und D. E. MCGREER, J. Amer. chem. Soc. 82, 1956 [1960].

22) A. STREITWIESER JR. und W. D. SCHAEFFER, J. Amer. chem. Soc. 79, 2893 [1957].

23) E. PFEIL und O. WEISSEL, Chem. Ber. 91, 1170 [1958].

24) R. H. KIMBAL, J. Amer. chem. Soc. 58, 1963 [1936].

25) P. D. BARTLETT und G. F. WOODS, J. Amer. chem. Soc. 62, 2933 [1940].

26) H. PRACEJUS, Chem. Ber. 92, 988 [1959].

## 3. DISKUSSION

Die wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Theorien sind die folgenden:

1. Bei ARNDT ist Grundlage das Postulat der direkten Methylierung, für das bis jetzt allerdings kein Beweis vorliegt. Bei GOMPPER wird das allgemeine Schema der Alkylierungsreaktionen unter Benutzung der KORNBLUMSchen<sup>14)</sup> Argumentation zugrunde gelegt.

2. Bei ARNDT treten keine mesomeren Anionen auf; die Reaktion mit Diazomethan wird allein auf die Protonbeweglichkeit in einer isolierten X—H-Bindung zurückgeführt. Bei GOMPPER wird, gestützt auf experimentelles Material, die Bildung mesomerer Anionen vorausgesetzt.

3. Bei GOMPPER wird die sterische Hinderung des Angriffs von  $\text{CH}_3^\ominus$  oder  $\text{CH}_3\text{N}_2^\ominus$  durch benachbarte Gruppen in die Betrachtung einbezogen (vgl. dazu die Methylierung der Harnsäure und ihrer Derivate<sup>27)</sup> sowie Versuche in der Pteridinreihe<sup>28)</sup>).

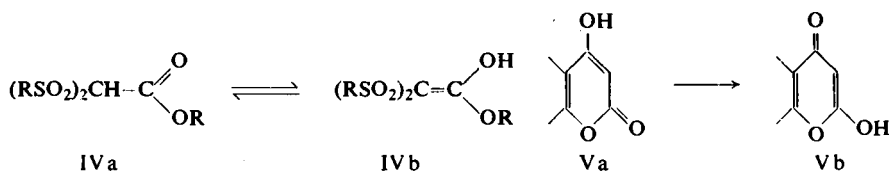
Damit ist nun auch schon angedeutet, in welcher Weise zur weiteren Prüfung der beiden Theorien vorzugehen wäre:

a) Zusatz von gleichartigen Anionen sollte nach dem Schema von GOMPPER das vorgelegte Gleichgewicht entsprechend dem Massenwirkungsgesetz beeinflussen und damit die Reaktionsgeschwindigkeit herabsetzen.

b) Nach GOMPPER sollte bei  $\beta$ -Diketonen prinzipiell immer auch C-Methylierung möglich sein. Ein Hinweis dafür ist die Tatsache, daß Acetylaceton mit Diazomethan in Benzol oder Äther ca. 5% C-Methylderivat liefert<sup>29)</sup>. Ganz analog sollte bei Amiden unter geeigneten Bedingungen in jedem Fall die O-Methylierung gelingen (wenn evtl. auch nur in kleinem Ausmaß), also auch bei Imiden, die nach ARNDT niemals iminolisieren.

c) Nach GOMPPER sollte der Alkylierungsverlauf von der Struktur des Diazoalkans abhängen. Bei solchen Diazoalkanen, die zur Ausbildung stabilerer Carbeniumionen befähigt sind als es das  $\text{CH}_3^\ominus$  ist, sollte der Anteil an O-Alkylderivat größer sein als beim Diazomethan (gleiche Reaktionsbedingungen vorausgesetzt).

Die Diskussion hat ergeben, daß eine Reihe bekannter Tatsachen von beiden Theorien gleichartig gedeutet werden. Die Art der Elektronenverteilung im mesomeren Anion, welche nach GOMPPER eine Aussage über Nucleophilität und Elektronendichte und damit über den Ort der Methylierung ermöglicht, bewirkt, übertragen auf die mesomere (tautomere) Verbindung, nach ARNDT auch den Ort des Protons und die dynamische Acidität und damit ebenfalls den Ort der Methylierung. Dies sei an zwei Beispielen illustriert:



Die Disulfon-carbonsäureester IVa werden von Diazomethan lebhaft und ausschließlich am zentralen C methyliert; Auftreten und Mitwirkung eines Enols IVb konnte ausgeschlossen werden<sup>30)</sup>. Allgemein wird ein Estercarbonyl nur dann am O methyliert, wenn es nachweislich enolisiert ist (Methantricarbonester).

Die  $\alpha,\gamma$ -Pyronole V geben mit Diazomethan bei geringer Stationärkonzentration mehr oder weniger das 2-Methoxyderivat, d. h. den Methyläther von Vb; mit konz. Diazomethan nur

27) H. BILTZ und F. MAX, Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 2327 [1920].

28) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 91, 1671 [1958].

29) R. M. WILLIAMS, Dissertat. Iowa State College, 1958.

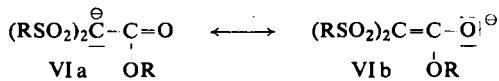
30) F. ARNDT und C. MARTIUS, Liebigs Ann. Chem. 499, 248 [1932].

oder überwiegend das 4-Methoxyderivat, d. h. den Methyläther von Va. In einigen Fällen (Cumarindiol) bildet sich aber unter allen Bedingungen nur der Methyläther von Vb.

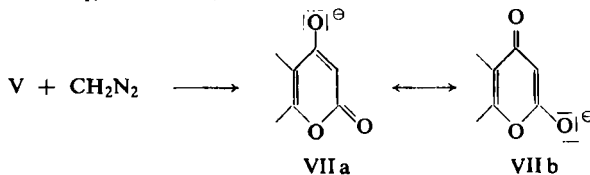
*Erklärung nach ARNDT:* IVa enthält nur ein Ester-carbonyl, dessen „elektromerer Effekt“ sehr gering ist; die beiden Sulfonyle sind keine wirksamen Konjugationspartner. Der „elektromere Effekt“ des ganzen Systems ist viel zu klein, um den prototropen Arbeitsaufwand für Bildung des Enols IVb zu bestreiten. Andererseits ist das zentrale CH durch die induktiven und Feld-Effekte der drei Substituenten sehr stark acidifiziert. Daher schnelle und ausschließliche C-Methylierung.

Vb ist saurer als Va, weil das 2-ständige C sich auf der Oxydationsstufe von Carboxyl-C befindet. Daher spielt Va die Rolle von YH, Vb die Rolle von XH bei der reaktionskinetischen Abhängigkeit; der Unterschied der dynamischen Aciditäten von Va und Vb hängt aber im einzelnen von der Konstitution ab.

*Erklärung nach GOMPPER:* Entsprechend der Deutung für die N-Methylierung des Phthalimids (im Zusammenhang mit der Diskussion der IR-Spektren)<sup>11</sup> ist davon auszugehen, daß die Mesomerie im Anion von IV (VIa, b) durch die beiden SO<sub>2</sub>-Gruppen in dem Sinne beeinflusst wird, daß der Anteil von VIb gegenüber VIa zurückgeht, wenn man mit Acetessigester oder Methantricarbonsäureester vergleicht.



Eine Stütze für diese Anschauung stellt der sterische Verlauf der Protonierung von Carbanionen dar, die durch SO<sub>2</sub>-Gruppen stabilisiert sind<sup>31</sup>. Verminderter Anteil von VIb bedeutet aber gesteigerte Nucleophilität des Carbanions und damit Bevorzugung der C-Methylierung (Reaktion mit starkem S<sub>N</sub>2-Charakter).



Im Anion von V (VIIa, b) ist der Sauerstoff am C-4 nucleophiler als der am C-2, was z. B. daraus hervorgeht, daß die Methylierung des Dimethylpyronols mit Dimethylsulfat/Alkali allein das 4-Methoxyderivat liefert<sup>32,33</sup>. Die Elektronendichte ist dagegen wegen des benachbarten Sauerstoffes beim O-2 größer. Entsprechend der reaktionskinetischen Abhängigkeit, die sich auf die stärkere Konzentrationsabhängigkeit der S<sub>N</sub>2- gegenüber der S<sub>N</sub>1-Reaktion (Schema 3, 4) zurückführen läßt<sup>11</sup>, muß bei hoher Diazomethankonzentration die größere Nucleophilität des O-4 den Ausschlag geben, bei niedriger CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Konzentration aber die größere Elektronendichte des O-2.

Die Brücke zwischen der ARNDT'schen und der GOMPPER'schen Theorie dürfte, wie schon früher angedeutet<sup>11</sup>, darin zu sehen sein, daß das Schema der direkten Methylierung (2) in gewisser Weise eine Parallele zu der S<sub>N</sub>2-Reaktion (5) bildet. Es ist auch keineswegs ausgeschlossen, daß bei (5) Wasserstoffbrückenbindungen eine Rolle spielen, wenn es auch an Beweisen für diese Annahme mangelt.

<sup>31</sup>) H. E. ZIMMERMANN und B. S. THYAGARAJAN, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2505 [1960].

<sup>32</sup>) J. D. BU'LOCK und H. G. SMITH, J. chem. Soc. [London] **1960**, 502.

<sup>33</sup>) D. HERBST, W. B. MORS, O. R. GOTTLER und C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2427 [1959].