

RUDOLF GOMPPER

Carbonsäurederivate, III<sup>1)</sup>

## Über den Verlauf der Methylierung von Carbonsäureamiden mit Diazomethan, I

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie der  
Technischen Hochschule Stuttgart  
(Eingegangen am 4. August 1959)

Die experimentellen Tatsachen und die Anschauungen über die Umsetzungen von Carbonsäureamiden bzw. Lactamen mit Diazomethan werden zusammenfassend diskutiert und eine Theorie über den Reaktionsmechanismus entwickelt, die erklärt, weshalb bestimmte Amide vorwiegend *O*-, andere dagegen überwiegend *N*-methyliert werden. Es ist nunmehr möglich, den Verlauf unbekannter Umsetzungen mit größerer Sicherheit als bisher abzuschätzen. — Über Versuche, die die vorgetragene Theorie stützen, wird berichtet.

Aliphatische Diazoverbindungen können sich mit organischen und anorganischen Verbindungen, die beweglichen Wasserstoff besitzen, bekanntlich nach folgendem Schema umsetzen:



Die Acidität der dieser Umsetzung zugänglichen Verbindungen erstreckt sich über einen weiten Bereich, der bei den starken Säuren anfängt und bei den Alkoholen endet.

Das obige Schema gibt keine Auskunft über den Ort der Alkylierung tautomerer oder potentiell tautomerer Verbindungen. Diesem Problem sind, hauptsächlich von F. ARNDT und B. EISTERT, eine große Zahl von Untersuchungen gewidmet worden (vgl. dazu *l.c.*<sup>2-4)</sup>), deren Ergebnis im Sinne ARNDTS dahingehend zusammengefaßt werden kann, daß es sich bei der oben schematisch formulierten Reaktion um eine „direkte Methylierung“ handele. Dies soll besagen, daß die durch das Diazomethan eingeführte Methylgruppe an die Stelle tritt, an der zuvor der Wasserstoff gesessen hatte.

Überträgt man das angeführte Schema auf die Umsetzungen der Carbonsäureamide,  $\text{R}-\text{CONH}-\text{R}' + \text{R}'\text{CHN}_2 \longrightarrow [\text{R}-\text{CONR}']\text{CH}_2\text{R}'' + \text{N}_2$

so erheben sich zwei Fragen:

1. Reicht die Acidität eines bestimmten Amids zur Umsetzung mit dem am häufigsten verwendeten Diazomethan aus?
2. Werden Carbonsäureamide am Stickstoff oder am Sauerstoff methyliert, oder: In welchen Fällen erfolgt *N*-, in welchen *O*-Methylierung?

<sup>1)</sup> II. Mitteil.: R. GOMPPER und P. ALTREUTHER, Z. analyt. Chem. 170, 205 [1959].

<sup>2)</sup> F. ARNDT, in „Organic Analysis, Vol. I“, 197–241, Interscience Publishers, New York 1953; Angew. Chem. 61, 397 [1949].

<sup>3)</sup> B. EISTERT in Neuere Methoden der präparativen organ. Chemie, S. 259 ff., Verlag Chemie, Berlin 1944.

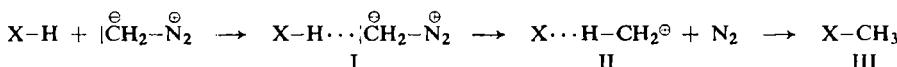
<sup>4)</sup> R. HUISGEN, Angew. Chem. 67, 439 [1955].

Auf Grund des vorhandenen Tatsachenmaterials ist die erste Frage relativ einfach, wenngleich nicht ganz exakt zu beantworten: Nimmt man die  $p_K$ -Werte der Amide als Maßstab, so liegt die Grenze der Reaktionsfähigkeit etwa bei  $p_K$  12 (s. Tab. 1). Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß häufig „Katalysatoren“ notwendig sind, um die Reaktion einzuleiten (Methanol, Wasser). Offensichtlich spielen die Löslichkeit der Amide in Äther bzw. Äther/Methanol und die Fähigkeit des Lösungsmittels zur Solvatation eine beträchtliche Rolle. Ein Beispiel dafür ist die Tatsache, daß sich Phthalimid mit Diazomethan in Äther überhaupt nicht umsetzt, obwohl seine Acidität ( $p_K = 6.96$ ) bei weitem ausreichen müßte; glatte Reaktion erfolgt aber, wenn man dem Äther etwas Methanol zufügt.

Tab. 1. Acidität von Carbonsäureamiden und Reaktionsfähigkeit gegenüber Diazomethan

Amid	$p_K$	Reaktion mit $\text{CH}_2\text{N}_2$
Acetamid	15.1 <sup>5)</sup>	—
Chinazolon-(2)	10.69 <sup>6)</sup>	—
Chinolon-(2)	11.74 <sup>6)</sup>	+
Succinimid	10.52 <sup>7)</sup>	+
Chinazolon-(4)	9.81 <sup>6)</sup>	+

Die direkte Methylierung kann nach ARNDT durch folgendes Schema veranschaulicht werden:



Das Diazomethan bildet demnach mit der aciden Verbindung ( $\text{X}-\text{H}$ ) durch „Wasserstoffbrückenbindung“ den Komplex I, der, noch ehe das Proton völlig zum freien Elektronenpaar des Diazomethans übergegangen ist, in II (eine Vorstufe von  $\text{CH}_3^\oplus$  und  $\text{X}^\ominus$ ) zerfällt, das schließlich die Methylverbindung III liefert. Da dabei die Atome X und C (Diazomethan) durch Vermittlung des Wasserstoffs ständig in enger Beziehung zueinander stehen („kontinuierlicher adiabatischer Prozeß“), erscheint es plausibel, daß die Methylgruppe an die zuvor vom Wasserstoff eingenommene Stelle tritt.

Die Richtigkeit dieser Anschauung muß sich vor allem bei tautomeriefähigen Verbindungen erweisen; nun liefert aber z.B. der Methantricarbonsäureester 20% der C- und 80% der O-Methylverbindung, Acetessigester sogar ausschließlich die O-Methylverbindung, obwohl der Gleichgewichtsgehalt an Enol im ersten Falle nur 0.7%, im zweiten 7.5% beträgt. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei anderen  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen; immer überwiegt die Menge des gebildeten Enolmethyläthers die des im Gleichgewicht vorhandenen Enols. Dies gilt auch dann, wenn man berücksichtigt, daß sich das Keto-Enol-Gleichgewicht bei Änderung des Lösungsmittels verschiebt<sup>8,9)</sup> (in Äther ist z.B. der Enolgehalt des Acetessigesters von 7.5% auf 27.1% gestiegen<sup>10)</sup>).

5) G. E. K. BRANCH und J. O. CLAYTON, J. Amer. chem. Soc. **50**, 1680 [1928].

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

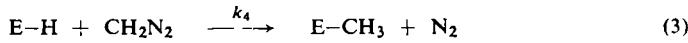
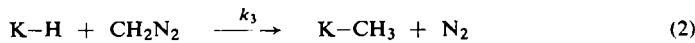
7) J. K. WOOD, J. chem. Soc. [London] **89**, 1836 [1906].

8) B. EISTERT und W. REISS, Chem. Ber. **87**, 92, 108 [1954].

9) G. BRIEGLB und W. STROHMEIER, Angew. Chem. **64**, 409 [1952].

10) K. H. MEYER, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 826 [1914].

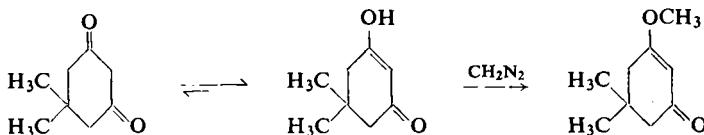
ARNDT erklärt diesen Widerspruch dadurch, daß er den Enolen eine größere Geschwindigkeit der Umsetzung mit Diazomethan zuschreibt als den tautomeren Ketonen ( $k_4 > k_3$ ). In dem Maße, wie die Enole durch Methylierung aus dem Gleichgewicht verschwinden, sollen sie dann aus den Ketonen nachgebildet werden ( $k_1 > k_2$ ), so daß am Ende, falls die Acidität der Ketone klein genug ist, nur Enolmethyläther gefunden werden:



[K-H = Keton, E-H = Enol]

Setzt man die Richtigkeit dieser Theorie voraus, so liegt in der Umsetzung mit Diazomethan eine Möglichkeit, den Sitz beweglicher Wasserstoffatome zu bestimmen; nichts aussagen kann man jedoch über die Lage eines Tautomeriegleichgewichtes.

Bei den meisten  $\beta$ -Diketonen ist eine Nachprüfung des Postulats, stärkere Acidität der Enole gegenüber den Ketonen bedingt über eine Verschiebung des Gleichgewichtes (1) Enol-O-methylierung, deshalb nicht möglich, weil normalerweise die Enole beträchtlich saurer sind als die Ketone. Anders liegt der Fall aber z. B. beim Dimedon. Keto- und Enolform besitzen hier praktisch die gleiche Acidität ( $pK_{\text{Keton}} 5.25$ ,  $pK_{\text{Enol}} 5.23$ )<sup>11)</sup>, und man müßte der ARNDTSchen Formulierung zufolge deshalb zu etwa gleichen Teilen O- und C-Methylierung bekommen. Dabei darf es keine Rolle spielen, daß Dimedon in Wasser ganz überwiegend als Enol vorliegt. Ebenso wie Acetessigester trotz kleinem Enolgehalt O-methyliert wird, muß auch Dimedon trotz kleinem Ketongehalt C-methyliert werden können. Der Versuch zeigt aber, daß ausschließlich Dimedon-O-methyläther gebildet wird:



An diesem Resultat ändert sich auch nichts, wenn man den Äther als Lösungsmittel durch Cyclohexan ersetzt, in dem der Anteil der Ketoform größer als in Äther sein soll<sup>12)</sup>. Es geht daraus hervor, daß auch die Acidität der beiden Formen einer tautomeren Verbindung letzten Endes nichts über die Struktur des durch Diazomethan methylierten Produkts auszusagen vermag. Es macht dabei keinen wesentlichen Unterschied, ob man die „statische“ Acidität (Gleichgewichtskonstante  $K$ ) oder die „dynamische“ (Reaktionsgeschwindigkeitskonstante  $k$ ) ins Auge faßt (s.u.); offensichtlich wird durch die Aciditäten von Keton und Enol nur die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion gesteuert.

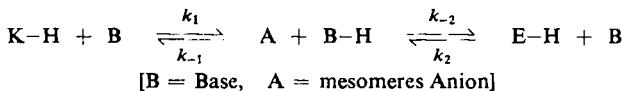
Es ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, daß die Umsetzung der Isomethylreduktinsäure mit Diazomethan in Äther zum Enolmethyläther führt, wenn man dem Äther 1 Mol

<sup>11)</sup> G. SCHWARZENBACH und E. FELDER, Helv. chim. Acta 27, 1044, 1701 [1944].

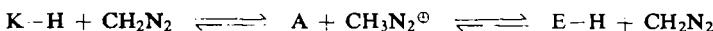
<sup>12)</sup> B. EISTERT, Angew. Chem. 64, 619 [1952].

Wasser zusetzt, daß aber allein die alkoholische Hydroxylgruppe angegriffen wird, wenn man Wasser nur spurenweise zufügt<sup>13)</sup>.

Ein zweites Argument kommt noch hinzu. Das Gleichgewicht (1) ist oben so formuliert, als lägen nur die Keto- und die Enolform vor und der Protonenübergang zwischen beiden erfolge ohne jede Zwischenstufe. Dies entspricht aber sicher nicht den Tatsachen. Man muß vielmehr annehmen, daß die Umlagerung basenkatalysiert ist, entsprechend folgendem Schema (vgl. dazu I.c.<sup>14)</sup>):



Angewendet auf die Methylierungen mit Diazomethan besagt dies einerseits, daß neben Keton und Enol auch die korrespondierende Säure (B-H) der Base B als Protonenlieferant zur Verfügung steht und andererseits, daß das Diazomethan als basische Verbindung auch als Umlagerungskatalysator in Erscheinung treten kann:



Das Prinzip der „direkten“ Methylierung ist dabei allerdings nicht aufrechtzuerhalten, da jetzt als nucleophiler Partner für CH<sub>3</sub><sup>⊕</sup> oder CH<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>⊖</sup> das mesomere (ambivalente) Anion A auftritt. Dem oft gebrauchten Einwand, es müßten dann dieselben Produkte gebildet werden wie bei der Umsetzung der Alkalimetallsalze mit Methyljodid (überwiegende C-Methylierung) läßt sich leicht begegnen (s.u.).

Eine weitere Unsicherheit bezüglich des Prinzips der „direkten“ Methylierung ergibt sich aus dem Verlauf der Umsetzungen solcher acider Verbindungen, bei denen mit Hilfe der üblichen Methoden keine Enolisierung nachweisbar ist und trotzdem Enol-O-methyläther entstehen. Dies gilt z.B. für Sulfonylketone und den Nitroessigester (vgl. I.c. 2-4); bei Sulfonyl-acetonitrilen beobachtet man neben C- auch N-Methylierung<sup>15)</sup>. Der zur Deutung dieser „Ausnahmen“ vorgeschlagene Mechanismus<sup>2,3,16)</sup> ist wenig überzeugend, verlangt er doch etwa bei den Sulfonylketonen einen nucleophilen Angriff des Carbonylsauerstoffs auf das Diazomethan. Durch die benachbarte Sulfonylgruppe ist aber die an sich schon schwache Tendenz der Carbonylgruppe zu S<sub>N</sub>-Reaktionen zweifellos noch abgeschwächt<sup>4)</sup>.

Umsetzungen, die dem Prinzip der „direkten“ Methylierung völlig zuwiderlaufen, sind die des Pyridin-, α-Picolin-<sup>17)</sup> und 4(5)-Methyl-5(4)-phenyl-imidazol-hydrochlorids<sup>18)</sup>. Obwohl in diesen Salzen das Proton sicher an den Stickstoff gebunden ist, entstehen mit Diazomethan in Äther oder Äther/Methanol quantitativ die freien Basen neben Methylchlorid. Von der Möglichkeit, Diazomethan als „Base“ zum Freisetzen empfindlicher Verbindungen aus ihren Salzen zu benutzen, ist bei der Herstellung des 1,3,5-Triazins Gebrauch gemacht worden<sup>19)</sup>.

Zu den Verbindungen, bei denen Enolisierung (hier richtiger Iminolisierung)<sup>18)</sup> nur in sehr untergeordnetem Maßstab auftritt, trotzdem aber sowohl O- als N-Methylier-

<sup>13)</sup> G. HESSE, F. EXNER und H. HERTEL, Liebigs Ann. Chem. **609**, 60 [1957].

<sup>14)</sup> C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, 530 - 575, Cornell Univ. Press, New York 1953.

<sup>15)</sup> R. DIJKSTRA und H. J. BACKER, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **73**, 575 [1954].

<sup>16)</sup> F. ARNDT und C. MARTIUS, Liebigs Ann. Chem. **499**, 228 [1932].

<sup>17)</sup> W. REUTHER, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1957.

<sup>18)</sup> H. BREDERECK, R. GOMPPER und F. REICH, unveröffentlichte Versuche.

<sup>19)</sup> CH. GRUNDMANN und E. KOBER, J. org. Chemistry **21**, 641 [1956].

rung möglich ist, gehören auch die Carbonsäureamide. Ein Zusammenhang zwischen den berechneten Iminolgehalten (s. Tab. 2) und dem Methylierungsverlauf ist nicht zu erkennen.

Tab. 2. Iminolgehalte heterocyclischer Verbindungen mit Amidstruktur<sup>20)</sup>

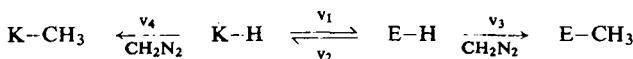
Amid : Iminol		Amid : Iminol	
α-Pyridon	340	α-Chinolon	3000
γ-Pyridon	2200	γ-Chinolon	24000

A. ALBERT und J. N. PHILLIPS<sup>20)</sup> deuten zwar im Sinne ARNDTS die Tatsache, daß α-Pyridon mit Diazomethan 2-Methoxy-pyridin, γ-Pyridon hingegen zu etwa gleichen Teilen *N*-Methyl-γ-pyridon und 4-Methoxy-pyridin liefert, damit, daß der Iminolgehalt beim α-Pyridon beträchtlich größer ist als beim γ-Pyridon und die Iminole wegen ihrer stärkeren Acidität<sup>20)</sup> schneller methyliert würden als die Amide. Auch wenn man die oben vorgebrachten Argumente außer acht läßt und vor allem nicht berücksichtigt, daß, falls der Methylierungsverlauf nichts über die Lage eines tautomeren Gleichgewichtes aussagt, die Gleichgewichtslage auch nichts über den Methylierungsverlauf auszusagen vermag, so bleibt doch bei dieser Deutungsart unverständlich, weshalb sowohl α- als auch γ-Chinolon *O*-methyliert werden, obwohl sie noch wesentlich kleinere Iminolgehalte aufweisen als γ-Pyridon. Nicht vergessen werden darf schließlich, daß aus γ-Pyridon mit Diazoäthan überwiegend 4-Äthoxy-pyridin entsteht<sup>21)</sup>.

Ein sehr bedeutungsvoller Befund, an dem kein Versuch, die Methylierungsreaktionen mittels Diazomethans zu erklären, vorübergehen kann, ist die von ARNDT aufgefundene „reaktionskinetische Abhängigkeit“. Man versteht darunter die Erscheinung, daß verschiedene Amide überwiegend am Stickstoff methyliert werden, wenn man sie in überschüssiges Diazomethan (in Äther) einträgt, dagegen überwiegend am Sauerstoff, wenn man der ätherischen Amidlösung oder -suspension langsam Diazomethan zusetzt.

Ein Beispiel<sup>21)</sup>: Methyliert man Saccharin in benzolischer Suspension, so isoliert man nur *N*-Methyl-saccharin. Gibt man eine ätherische Saccharinlösung in die konzentrierte Lösung überschüssigen Diazomethans, so können neben *N*-Methyl- 10% *O*-Methyl-saccharin nachgewiesen werden. Läßt man schließlich die Diazomethanolösung langsam in eine gesättigte ätherische Saccharinlösung eintropfen, so steigt der Anteil des *O*-Methyl-saccharins auf 24%.

F. ARNDT deutet die „reaktionskinetische Abhängigkeit“ folgendermaßen<sup>2,22)</sup>:



Für den Fall, daß  $v_3$  größer sei als  $v_4$ , werde das im Gleichgewicht vorhandene Enol schneller methyliert als das Keton und damit das Gleichgewicht gestört; dies habe Nachlieferung des Enols zur Folge. Die Geschwindigkeiten  $v_3$  und  $v_4$  seien aber nicht nur konstitutionell bedingt, sondern auch von der Konzentration des Diazomethans abhängig. Wird seine Konzentration stets klein gehalten, so würden  $v_3$  und  $v_4$  verkleinert, nicht jedoch  $v_1$ , das konzentrationsunabhängig sei. Die Umlagerung erfolge also vergleichsweise rascher und überwiegende „direkte“ Enol-*O*-methylierung sei die Folge. Bei hoher Diazomethankonzentration

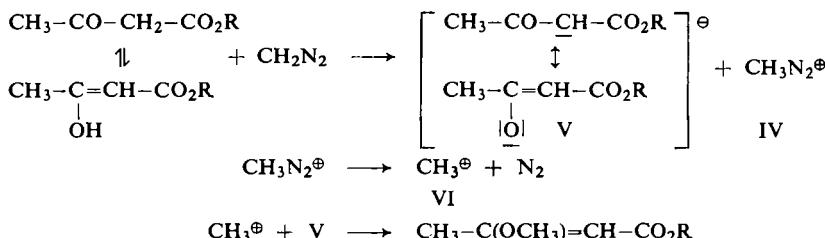
<sup>20)</sup> J. chem. Soc. [London] 1956, 1294.

<sup>21)</sup> H. MEYER, Mh. Chem. 26, 1311 [1905].

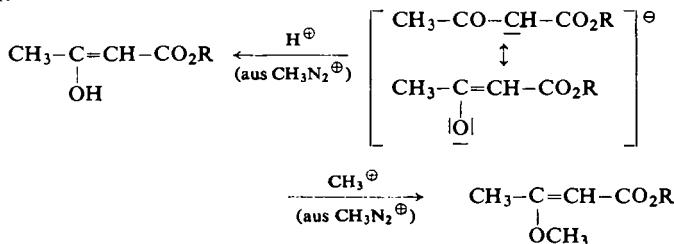
<sup>22)</sup> F. ARNDT, Abhandlungen der braunschweigischen wissenschaftlichen Gesellschaft, Bd. VIII, 1956, S. 1–15, F. Vieweg & Sohn, Braunschweig.

gerate umgekehrt die Umlagerung gegenüber der Keton-C-methylierung ins Hintertreffen, da bei Vergrößerung von  $v_3$  und  $v_4$  das Enol nicht mehr rasch genug nachgebildet werden könnte.

Einen anderen Weg zur Deutung der Diazomethanreaktion beschreitet N. KORNBLUM<sup>23)</sup>. Die *O*-Methylierung z. B. des Acetessigesters ist seiner Auffassung nach so zu verstehen, daß das Diazomethan aus der aktivierten Methylengruppe des Esters ein Proton aufnimmt; als Protonenlieferant kann aber auch die Enolform dienen. Das gebildete Kation IV zerfällt, da nicht mehr mesomeriestabilisiert, in das Methylcarbeniumion VI und Stickstoff. VI reagiert schließlich mit dem mesomeren Anion V aus elektrostatischen Gründen so, daß es sich mit dem elektronegativeren Sauerstoff zum Enolmethyläther verbindet. Analog wird die Bildung des 2-Methoxy-pyridins formuliert.



Im Gegensatz zu ARNDT verzichtet also KORNBLOM auf die Annahme einer „direkten“ Methylierung und führt den Reaktionsablauf ganz auf die elektrostatische Orientierung der Ionen im Übergangszustand einer Reaktion mit starkem S<sub>N</sub>1-Charakter zurück. Damit fällt ein großer Teil der oben erwähnten Widersprüche fort; die O-Methylierung der Sulfonylketone oder des Nitroessigesters fügt sich z.B. zwanglos in dieses Schema ein, das keine Enolisierung mehr voraussetzt. Die Anschauung, beim Auftreten des mesomeren Anions V müsse zwangsläufig die C-Methylverbindung entstehen, ist damit widerlegt (man denke auch an die unterschiedlichen Reaktionen von z.B. NaCN und AgCN, NaNO<sub>2</sub> und AgNO<sub>2</sub><sup>23)</sup> oder von Carbonsäureamiden mit verschiedenartigen Halogenverbindungen<sup>24)</sup>). Es sei noch darauf hingewiesen, daß jetzt die Rückbildung des Acetessigesters (primär als Enol) aus dem Anion V und der korrespondierenden Säure des Diazomethans IV in Beziehung gesetzt werden kann zur Bildung des Enolmethyläthers aus denselben Komponenten:

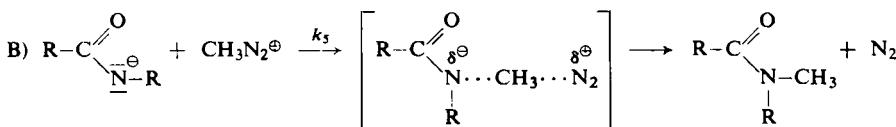
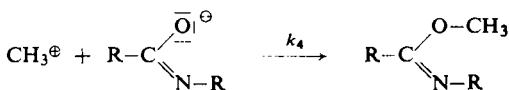
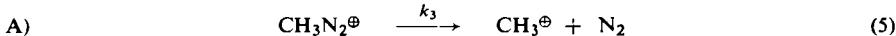
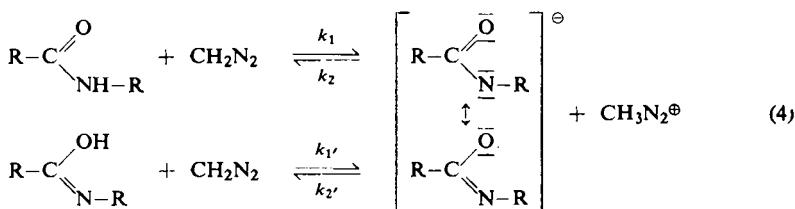


<sup>23</sup> N. KORNBLUM, R. A. SMILEY, R. K. BLACKWOOD und D. C. IFFLAND, J. Amer. chem. Soc. 77, 6269 [1955].

<sup>24)</sup> R. GOMPPER und O. CHRISTMANN, Chem. Ber. **92**, 1935 [1959].

Auch die KORNBLUMSche Theorie wird indessen nicht allen Tatsachen gerecht. Sie gibt z. B. keine Erklärung für die häufige *N*-Methylierung der Carbonsäureamide oder für die *C*-Methylierung bestimmter Ketone und vermag vor allem die „reaktionskinetische Abhängigkeit“ nicht verständlich zu machen. Dies ist nicht verwunderlich, betrachtet doch KORNBLUM (für den Fall der Diazomethanreaktion) nur das  $S_N1$ -Extrem der Reaktionsskala. In einem so schwach ionisierenden Medium wie Äther ist das aber sicher nur teilweise gerechtfertigt. Der ARNDTSche Mechanismus stellt, wenn auch nicht direkt ausgesprochen, den  $S_N2$ -Typ dar (auf die zentrale Stellung der Tautomerisierung wäre allerdings zu verzichten) und kann somit ebenfalls nur einen bestimmten Teil des Reaktionsgeschehens erfassen. Eine sinnvolle Kombination dieser beiden gegensätzlichen Auffassungen müßte logischerweise zu einem Reaktionsmechanismus führen, der allen Tatsachen gerecht wird.

Geht man also davon aus, daß die Umsetzungen des Diazomethans mit Carbonsäureamiden (ebenso natürlich mit anderen aciden Substanzen) sowohl einem  $S_N1$ - als auch einem  $S_N2$ -Mechanismus folgen können, so gelangt man zu nachstehendem Schema:



Der eigentlichen Methylierung soll das Säure-Base-Gleichgewicht (4) vorgelagert sein. R. HUISGEN und H. STANGL<sup>25)</sup> konnten zeigen, daß sich das Brönsted-Gleichgewicht zwischen Diazomethan und Benzoesäure in Toluol bei 70° ziemlich weitgehend einstellt (Versuche mit <sup>14</sup>C- und D-Markierung); auch aus den Umsetzungen des Diazoessigesters<sup>26)</sup> und von Diazoketonen<sup>27,28)</sup> kann geschlossen werden, daß gegen diese Annahme keine prinzipiellen Bedenken bestehen. Man erkennt, daß die Forderung ARNDTS, es sei nicht die statische ( $K = k_1/k_2$ ) sondern die dynamische

<sup>25)</sup> Privatmitteilung. Herrn Professor Dr. R. HUISGEN sei auch an dieser Stelle für sein Entgegenkommen herzlich gedankt.

<sup>26)</sup> J. D. ROBERTS, C. M. REGAN und I. ALLEN, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3679 [1952].

<sup>27)</sup> J. F. LANE und R. L. FELLER, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4320 [1951].

<sup>28)</sup> C. E. McCUALEY und C. V. KING, J. Amer. chem. Soc. **74**, 6221 [1952].

Acidität ( $k_1$ ) für die Geschwindigkeit der Umsetzung mit Diazomethan und damit, seiner Theorie zufolge, letztlich für das Verhältnis von *O*- zu *N*-Methylierung verantwortlich, von vornherein nur für den Fall berechtigt wäre, daß es sich bei (4) um eine praktisch irreversible Reaktion handeln würde.

Die weitere Betrachtung muß sich zunächst der Frage zuwenden, ob und inwieweit es berechtigt sei, den eigentlichen Methylierungsschritt in einen  $S_N1$ - und einen  $S_N2$ -Weg aufzuteilen.  $S_N1$  bzw.  $S_N2$  ist dabei selbstverständlich in dem Sinne zu verstehen, daß es sich jeweils um Reaktionen handelt, deren Übergangszustand stärkere oder schwächere nucleophile Beteiligung aufweist. Für beide Fälle lassen sich Beispiele anführen<sup>29-38)</sup>, die hier nicht näher diskutiert werden können. Hervorgehoben sei nur die Bedeutung des „orientierten Ionenpaars“ in schwach polaren Lösungsmitteln<sup>30)</sup>, d.h. die Tatsache, daß z.B. die aus einem Diazoalkan und Benzoesäure in Äther gebildeten Ionen nicht als Individuen solvatisiert vorliegen, sondern als Ionenpaar von einem „Lösungsmittelkäfig“<sup>29)</sup> umgeben. Die Orientierung innerhalb des Ionenpaars ist zweifellos elektrostatisch bedingt und weist damit einen direkten Weg zu den KORNBLUMSchen Anschauungen. Es kann auf Grund des zitierten Tat-sachenmaterials kein Zweifel darüber bestehen, daß Diazomethan mit aciden Verbindungen sowohl nach dem  $S_N1$ - als auch nach dem  $S_N2$ -Schema reagieren kann (daß die Polarität des Lösungsmittels von großem Einfluß auf den Umsetzungstyp ist, braucht nicht betont zu werden) und der oben aufgestellte Reaktionsmechanismus daher als Grundlage für die Diskussion folgender Punkte dienen kann:

1. Wie ist die „reaktionskinetische Abhängigkeit“ zu erklären?
2. Wie kommt es, daß eine Reihe relativ stark saurer Amide (Phthalimid, Saccharin) zur  $S_N2$ -Reaktion (*N*-Methylierung) tendieren, schwächer saure ( $\alpha$ -Pyridon) hingegen zu  $S_N1$  (*O*-Methylierung), obwohl man nach der Basizität der Anionen eigentlich das umgekehrte erwarten würde?
3. Gibt es eine Möglichkeit, den Methylierungsverlauf (*O*- oder *N*-Methylierung) vorauszusagen bzw. abzuschätzen?

Wenden wir uns zunächst Punkt 1 zu. Unzweifelhaft ist die „reaktionskinetische Abhängigkeit“ in der verschieden starken Abhängigkeit begründet, die die Geschwindigkeiten der Reaktionen (5 A) und (5 B) von der Konzentration des Diazomethans haben. Bekanntlich ist nun aber die Halbwertzeit bei monomolekularen Reaktionen konzentrationsunabhängig, bei bimolekularen Reaktionen dagegen konzentrations-

29) R. HUIJGEN und Ch. RÜCHARDT, Liebigs Ann. Chem. 601, 1, 21 [1957].

30) E. D. HUGHES, C. K. INGOLD, S. PATAI und Y. POKER, J. chem. Soc. [London] 1957, 1206.

31) D. Y. CURTIN und S. M. GERBER, J. Amer. chem. Soc. 74, 4052 [1952].

32) J. D. ROBERTS, W. WATANABE und R. E. McMAHON, J. Amer. chem. Soc. 73, 760, 2521 [1951].

33) L. P. HAMMETT, Physical Organic Chemistry, S. 288, McGraw-Hill Book Co., New York 1940.

34) G. BREDIG und P. RIPLEY, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 4015 [1907].

35) J. N. BROENSTED und H. C. DUUS, Z. physik. Chem. 117, 299 [1925].

36) F. C. WHITMORE und D. P. LANGLOIS, J. Amer. chem. Soc. 54, 3441 [1932].

37) A. STREITWIESER und W. D. SCHAEFFER, J. Amer. chem. Soc. 79, 2888 [1957].

38) A. STREITWIESER, J. org. Chemistry 22, 861 [1957].

abhängig<sup>39)</sup>. Man macht sich dies für präparative Zwecke zunutze, indem man bei möglichst hoher Konzentration arbeitet, wenn man eine S<sub>N</sub>2-Reaktion rasch ablaufen lassen will<sup>39)</sup>. Vernachlässigt man einmal das vorgelagerte Gleichgewicht (4), so gelangt man unter der Voraussetzung, daß CH<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>⊕</sup> und Amid-Anionen wenigstens zum Teil als dissozierte Ionen vorliegen, zu folgenden Gleichungen (A = Amid, I = Anion):

$$\frac{d[A\text{CH}_3]}{dt} = k_3 k_4 [\text{CH}_3\text{N}_2^{\oplus}] \quad (5\text{ A})$$

$$\frac{d[\text{A}\text{CH}_3]}{dt} = k_5 [\text{I}] [\text{CH}_3\text{N}_2^{\oplus}] \quad (5\text{ B})$$

Geht man davon aus, daß die Anionen nur dem Gleichgewicht (4) entstammen, so wird [I] = [CH<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>⊕</sup>] und:

$$\frac{d[\text{A}\text{CH}_3]}{dt} = k_5 [\text{CH}_3\text{N}_2^{\oplus}]^2 \quad (5\text{ B})$$

Da [CH<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>⊕</sup>] proportional [CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>] ist, ist leicht zu sehen, daß die Methylierungsgeschwindigkeit bei (5 B) wesentlich stärker von der Diazomethankonzentration abhängt als bei (5 A). (Zum gleichen Ergebnis gelangt man auch, wenn man das Gleichgewicht (4) in die Rechnung einbezieht.)

Diese Aussagen treffen aber nun genau das, was man als „reaktionskinetische Abhängigkeit“ beobachtet: Bevorzugung der *N*-Methylierung bei hoher Diazomethankonzentration, Hervortreten der *O*-Methylierung bei langsamer Zugabe einer verdünnten Diazomethanlösung. Auch ohne die Annahme einer Iminolisierung bzw. Enolisierung gelangt man also mit Hilfe der vorgeschlagenen Theorie zu richtigen Ergebnissen. Ja man müßte umgekehrt eigentlich sogar sagen, die „reaktionskinetische Abhängigkeit“ sei eine starke Stütze für diese Theorie.

Darüber hinaus lassen sich aber weitere Beweise beibringen. Bei den bisherigen Betrachtungen war vorausgesetzt, daß die Amidionen ganz dem Gleichgewicht (4) entstammen. Was wäre nun zu erwarten, würde man unabhängig von (4) die Amidionenkonzentration erhöhen, z. B. durch Zugabe der Alkalimetall- oder Ammoniumsalze der eingesetzten Amide? Sehr wahrscheinlich doch eine Begünstigung der Reaktion (5 B), also eine Steigerung des *N*-Methyl-Anteils. Dies wird durch das Experiment bestätigt:

Setzt man Saccharin unter verschiedenen Bedingungen (Tab. 3) mit Diazomethan in der Weise um, daß man die Diazomethanlösung unter Röhren innerhalb von 1 – 2 Std. in dem Maße zutropfen läßt, wie Entfärbung erfolgt, so enthält das methylierte Endprodukt die in Tab. 3 aufgeführten Anteile von *O*-Methyl-saccharin (der Rest ist jeweils *N*-Methyl-saccharin).

In Äther oder Dioxan bewirkt der Zusatz von Na-Saccharat ein Ansteigen der *N*-Methylierung. Der Effekt ist zwar relativ klein, er liegt jedoch einwandfrei außerhalb der Fehlergrenze; bei der sehr geringen Löslichkeit des Na-Saccharats in diesen Lösungsmitteln ist auch keine größere Verschiebung zu erwarten. In Methanol nimmt bei Zugabe von wenig Na-Saccharat der *O*-Methyl-Anteil zunächst etwas zu, wahrscheinlich als Folge der Erhöhung der *DK* (Salzeffekt). Bei höheren Saccharatkonzentrationen tritt dann aber die *N*-Methylierung eindeutig in den Vordergrund. Verwendet man an Stelle des Saccharins Ammoniumsaccharat, bei dem eine „direkte Methylierung“ gar nicht mehr möglich ist (dem NH<sub>4</sub><sup>⊕</sup>-Ion steht das Saccharat-

<sup>39)</sup> Vgl. z. B. F. KLAGES, Lehrbuch der organischen Chemie, Bd. II, S. 232, Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin 1957.

Anion gegenüber), dann findet man als Reaktionsprodukt fast ausschließlich *N*-Methyl-saccharin (in Methanol).

Die Methylierung des Saccharins in Methanol erfordert, im Gegensatz zum Arbeiten in Äther, einen 3–4fachen Überschuß von Diazomethan. Neben dem Saccharin wird also auch das Methanol methyliert. Dies weist darauf hin, daß die Solvathüllen des Methyl diazoniumions oder des Methylcarbeniumions vorwiegend aus Lösungsmittelmolekülen aufgebaut sind. Setzt man Na-Saccharat hinzu, so benötigt man mit steigender Konzentration immer weniger Diazomethan (bei Ammoniumsaccharat nur noch das 1.5fache der theoretischen Menge), d.h., die Solvatisierung der Kationen wird nun zunehmend von Saccharat-Anionen übernommen.

Tab. 3. Umsetzungen des Saccharins mit Diazomethan

Lösungsmittel	Salzzusatz (Mol.-Verhältnis zu Saccharin)	Temp. °C	Zeit Stdn.	Gehalt des Produkts an <i>O</i> -Methyl-saccharin in %
Äther	—	37	1	24.9
Äther	—	37	2	24.6
Äther	—	0	1	23.1
Äther	—	-70	4	26.3
Äther/CH <sub>3</sub> OH (9:1)	—	37	1	19.9
Äther/CH <sub>3</sub> OH (1:1)	—	37	1	24.8
Äther	Na-Saccharat (1/10)	37	1	22.8
Äther/CH <sub>3</sub> OH (9:1)	Na-Saccharat (1/10)	37	1	21.6
Äther	NH <sub>4</sub> -Saccharat (kein Saccharin)	0	24	22.6
Dioxan	—	37	1	19.4
Dioxan/H <sub>2</sub> O (1:1)	—	37	1	17.0
Dioxan	Na-Saccharat (1)	37	1	12.9
Dioxan/H <sub>2</sub> O (1:1)	Na-Saccharat (1)	37	1	14.7
CH <sub>3</sub> OH	—	37	1	26.2
CH <sub>3</sub> OH	—	37	2	25.9
CH <sub>3</sub> OH	—	0	1	23.6
CH <sub>3</sub> OH	—	-70	1	22.1
CH <sub>3</sub> OH	Na-Saccharat (1/100)	37	1	27.4
CH <sub>3</sub> OH	Na-Saccharat (1/10)	37	1	26.1
CH <sub>3</sub> OH	Na-Saccharat (1)	37	1	27.6
CH <sub>3</sub> OH	Na-Saccharat (9)	37	1	9.4
CH <sub>3</sub> OH	NH <sub>4</sub> -Saccharat (kein Saccharin)	0	1	4.6

Die oben diskutierten ARNDTSchen Versuche (S. 191) zum Nachweis der „reaktionskinetischen Abhängigkeit“ lassen erkennen, daß auch die Polarität des Lösungsmittels einen Einfluß auf den Methylierungsverlauf hat: In Benzol entsteht nur *N*-Methyl-saccharin, in Äther dagegen 10–24% *O*-Methyl-saccharin. Dies steht in Übereinstimmung mit der hier verfochtenen Ansicht, daß dem Übergangszustand der Methylierung mit Diazomethan stärkere oder schwächere nucleophile Beteiligung zukommt; bei Verwendung polarer Lösungsmittel müßte es zu einer Begünstigung der S<sub>N</sub>1-Reaktion und damit der *O*-Methylierung kommen. Eben diesen Effekt, der eine weitere starke Stütze für das Reaktionsschema auf S. 193 ist, zeigen die in Tab. 4 zusammengefaßten Versuchsergebnisse. Man darf daran die Hoffnung knüpfen, daß es bei richtiger Wahl der Reaktionsbedingungen gelingen werde, die Umsetzung der

Carbonsäureamide mit Diazomethan entweder in Richtung auf eine überwiegende *O*-Methylierung oder eine überwiegende *N*-Methylierung zu lenken. Mit Untersuchungen auf diesem Gebiet sind wir z. Zt. beschäftigt.

Tab. 4. Umsetzung des Saccharins mit Diazomethan in Dioxan/Dimethylformamid bei 37°

Vol.-% Dioxan	Vol.-% Dimethylformamid	Gehalt des Produkts an <i>O</i> -Methyl-saccharin in %
100	0	15.6
25.3	74.7	43.5
12.9	87.1	49.5

Herrn Professor Dr. HELLMUT BREDERECK bin ich für die Förderung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet. Mein Dank gilt ferner Herrn Professor Dr. ROLF HUISGEN für eine anregende Diskussion und wertvolle Hinweise sowie den Herren cand. chem. R. KUNZ und cand. chem. H. SCHÄFER für ihre geschickte Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Zu Tab. 3: Es wurden 5 g Saccharin in 250 ccm Äther oder Dioxan vorgelegt und nach Einstellung der gewünschten Temperatur (Thermostat) 85 ccm ätherische Diazomethanlösung unter Rühren mit einem großflächigen Rührer langsam tropfenweise so zugegeben, daß nie ein Diazomethanüberschuß auftrat. Die Diazomethanlösung war so eingestellt, daß sie einem Überschuß von etwa 15% entsprach. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, der trockene Rückstand mit 60 ccm heißem Wasser digeriert, dann mit Eis gekühlt und zuletzt abfiltriert. Das Reaktionsprodukt wurde 12 Stdn. bei 100° getrocknet und dann gewogen. Die Ausbeuten an Methylsaccharin lagen stets oberhalb von 90%, meist bei 95–96%. Der Anteil an *O*-Methyl-saccharin wurde durch Bestimmung des Methoxylgehaltes ermittelt; zur Kontrolle wurde jeweils auch Stickstoff bestimmt.

Bei den Methanolversuchen wurde mit 3 g Saccharin, gelöst in 150 ccm Methanol, gearbeitet.

Zu Tab. 4: Es wurde analog gearbeitet, wie vorstehend beschrieben, mit dem Unterschied, daß eine Lösung von Diazomethan in Dioxan verwendet wurde (1 g Saccharin eingesetzt).

Die Fehlergrenze bei allen Versuchen liegt in der Größenordnung von ± 0.5% (Methoxylgehalt).

Lösungsmittel: Äther wurde 12 Stdn. über KOH getrocknet, Methanol ohne weitere Reinigung eingesetzt. Dioxan wurde 1 Tag lang mit FeSO<sub>4</sub> geschüttelt, abfiltriert, Na eingepreßt und 1 Tag unter Rückfluß gekocht. Dann wurde abfiltriert, nochmals Na eingepreßt und erneut gekocht. Abschließend wurde destilliert. *N,N*-Dimethyl-formamid wurde mit Benzol (3:1) bei Normaldruck destilliert, bis alles Benzol übergegangen war, der Rest dann im Wasserstrahlvakuum und nur die Mittelfraktion verwendet.

3-Methoxy-1,1-dimethyl-cyclohexen-(3)-on-(5): 4 g Dimedon wurden in 30 ccm Äther suspendiert und langsam äther. Diazomethan-Lösung zugefügt. Nach Aufhören der lebhaften Stickstoffentwicklung wurde das Lösungsmittel verjagt und der Rückstand (gelbes Öl) i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>1</sub> 110–111°, Lit.<sup>40)</sup>: Sdp.<sub>15</sub> 132–134°. Farbloses Öl, Ausb. 3.1 g (70% d. Th.).

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (154.2) Ber. C 70.10 H 9.16 CH<sub>3</sub>O 20.12 Gef. C 70.21 H 9.27 CH<sub>3</sub>O 20.24

In einem zweiten Versuch wurden 5 g Dimedon in 50 ccm Cyclohexan 8 Tage stehengelassen und dann, wie oben beschrieben, methyliert. Sdp.<sub>0,9</sub> 105°. Ausb. 3.8 g (70% d. Th.).

<sup>40)</sup> D. VORLÄNDER und M. KOHLMANN, Liebigs Ann. Chem. 322, 253 [1902].