

195. Konstitution und Reaktionsfähigkeit von Trichlorpyrimidylamino-Verbindungen¹⁾

von H. Ackermann und P. Dussy

(18. V. 62)

2,4,6-Tri- und besonders 2,4,5,6-Tetra-chlorpyrimidin eignen sich – analog dem *sym.*-2,4,6-Trichlortriazin – zum Aufbau von Reaktivfarbstoffen, die unter alkalischen Reaktionsbedingungen mit den Hydroxylgruppen der Cellulose reagieren. Diese Reaktivfarbstoffe sind Kondensationsprodukte der heterocyclischen Chlorverbindungen mit wasserlöslichen, aminogruppenhaltigen Farbstoffen.

Während die Konstitution der Chlortriazinfarbstoffe wegen der Symmetrie des Ausgangsproduktes durch analytische Daten eindeutig gegeben ist, können bei der Umsetzung der Chlorpyrimidine mit den Aminofarbstoffen verschiedene Isomere auftreten. Es war deshalb eine unserer Aufgaben, die Konstitution der Chlorpyrimidylfarbstoffe aufzuklären. Da dies jedoch nicht leicht an wasserlöslichen, sulfonsäuregruppenhaltigen Farbstoffen durchgeführt werden kann, haben wir eine grössere Zahl chemisch eindeutig definierter Modellverbindungen auf gleichem Weg wie die Reaktivfarbstoffe aufgebaut und an diesen Verbindungen durch weitere chemische Umsetzungen und mittels spektroskopischer Vergleiche die Stellung des Aminrests am Pyrimidinring abgeklärt.

Die verschiedenen Reaktivfarbstoffe unterscheiden sich hauptsächlich in der Geschwindigkeit, mit der sie mit den ionisierten Hydroxylgruppen der Cellulose reagieren. Es war deshalb besonders interessant, diese Reaktionsfähigkeit quantitativ zu erfassen und dabei die Di- und Tri-chlorpyrimidyl- mit den Mono- und Dichlortriazinyl-Verbindungen zu vergleichen. Da die Reaktion mit der Cellulose jedoch eine heterogene Reaktion ist, haben wir – um Komplikationen zu vermeiden – in einer ersten Untersuchung als verwandte Reaktion die Umsetzung mit Äthylalkohol in homogener Lösung studiert und anstelle der Farbstoffe einfache Modellverbindungen, deren Konstitution sichergestellt war, verwendet.

Die recht eigenartigen Resultate der Untersuchung haben uns veranlasst, den Mechanismus dieser nucleophilen Substitutionsreaktion eingehender zu studieren.

Die Konstitution von Trichlorpyrimidylamino-Verbindungen

Über Umsetzungen mit 2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidin ist lediglich bekannt, dass man mit Ammoniak 4,6-Diamino-2,5-dichlor- und 2,4,6-Triamino-5-chlor-pyrimidin erhält²⁾. Die nucleophile Substitution am 2,4,6-Trichlorpyrimidin ist besser untersucht: Ammoniak und einfache aliphatische Amine ergeben ein Gemisch der 2- und 4-Aminopyrimidine und bei energischerer Einwirkung die 2,4-Diamino- und 2,4,6-

¹⁾ Teile dieser Untersuchung sind als Vortrag in Melliands Textilberichten 42, 1167 (1961) veröffentlicht.

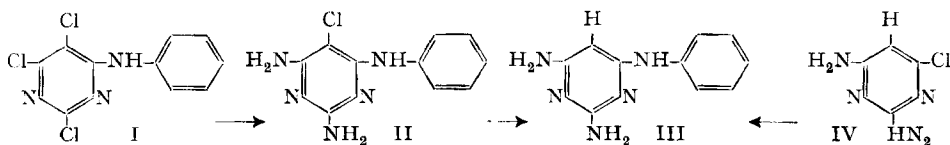
²⁾ SCOTT J. CHILDRESS & R. L. MCKEE, J. Amer. chem. Soc. 72, 4271 (1950).

Triamino-Derivate³⁾. Mit Anilin erhält man als Monokondensationsprodukt nur das 2,6-Dichlor-4-anilino-pyrimidin^{3b)}.

Diese Angaben gestatten keine Voraussage über die Konstitution der Trichlorpyrimidylfarbstoffe. Wir haben deshalb 2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidin mit verschiedenen Aminen – vor allem mit einfachen aliphatischen und aromatischen – in Aceton/Wasser kondensiert. In den meisten Fällen wurde nur ein einziges Produkt gefasst, das bereits nach einmaligem Umkristallisieren mikroanalytisch rein war. Der scharfe Schmelzpunkt und in einem Fall auch das Gas-Chromatogramm lassen auf eine einheitliche Verbindung schliessen. Nur bei der Verwendung von Diäthylamin konnte noch ein isomeres Monokondensationsprodukt durch sorgfältige Destillation abgetrennt werden, allerdings nur in sehr geringer Menge. Somit entsteht bei der Umsetzung von Tetrachlorpyrimidin mit Aminen nur ein einziges Hauptprodukt und zwar im Gegensatz zur Umsetzung von 2,4,6-Trichlorpyrimidin auch mit aliphatischen Aminen und mit Ammoniak.

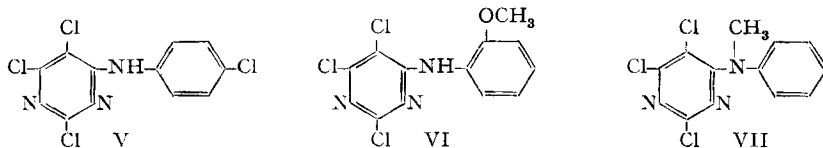
Folgende Wege wurden zur Abklärung der Konstitution der Trichlorpyrimidyl-amino-Verbindungen begangen:

Das Anilino-trichlor-pyrimidin I wurde im Autoklaven bei 120° mit überschüssigem Ammoniak in das Diamino-anilino-chlorpyrimidin II übergeführt und das Chlor katalytisch wegreduziert. Dabei erhielten wir eine Verbindung III, die mit dem aus 2,4-Diamino-6-chlorpyrimidin IV und Anilin hergestellten Kondensationsprodukt identisch ist. Demnach muss dem Anilino-trichlor-pyrimidin die Konstitution der Formel I zugeschrieben werden:



Ein weiterer Konstitutionsbeweis für die gleiche Verbindung I ergibt sich auch aus deren Umsetzung mit der äquivalenten Menge Natriumalkoholat. Es entstehen dabei zwei isomere Anilino-äthoxydichlor-pyrimidine. Da normalerweise das Chlor in 5-Stellung nicht reaktionsfähig ist, sind Isomere aber nur möglich, wenn der Anilino-rest in 4- bzw. 6-Stellung des Pyrimidinkerns gebunden ist.

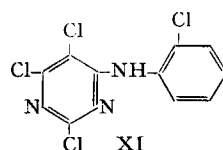
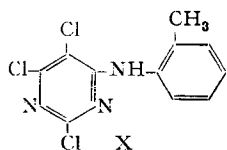
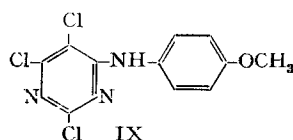
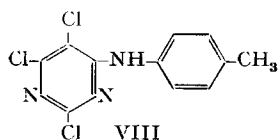
Auch die Verbindungen V, VI und VII geben mit Natriumalkoholat zwei isomere Kondensationsprodukte und haben deshalb die Arylamino-gruppe in 4-Stellung gebunden:



Für die Arylamino-trichlor-pyrimidine VIII, IX, X und XI wurde ein chemischer Konstitutionsbeweis nicht erbracht. Ihre den Verbindungen I und V ähnlichen UV.-

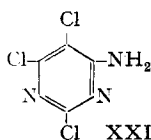
³⁾ a) E. BÜTTNER, Ber. deutsch. chem. Ges. 36, 2228 (1903); b) W. WINKELMANN, J. prakt. Chem. [2] 115, 292 (1927); c) F. E. KING & T. J. KING, J. Soc. chem. 1947, 726.

Spektren lassen jedoch ebenfalls auf die in den Formeln angegebene Konstitution schliessen:



Bei den Kondensationsprodukten von 2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidin mit aliphatischen Aminen kann spektroskopisch die Konstitution zugeordnet werden; denn es zeigt sich, dass die Differenz der beiden langwelligsten Maxima für die 2-Substitutionsprodukte immer wesentlich grösser als für die entsprechenden 4-Derivate ist (Tab. 1). *n*-Butylamino-trichlor-pyrimidin XV und die Hauptfraktion von Diäthylamino-trichlor-pyrimidin XVI sind demnach ebenfalls 4-Aminopyrimidin-Verbindungen.

Amino-trichlor-pyrimidin XXI, hergestellt aus 2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidin und Ammoniak, ist nicht mit dem bereits bekannten 2-Amino-4,5,6-trichlor-pyrimidin²⁾ identisch, und ist somit ein 4-Substitutionsprodukt des 2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidins:



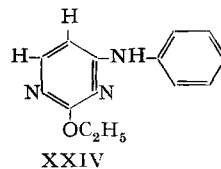
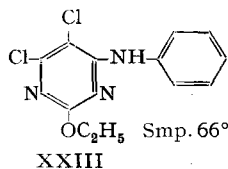
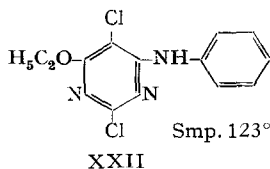
Man darf deshalb wohl verallgemeinern, dass gegenüber den verschiedenen Aminen die 4-Stellung des 2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidins immer am reaktionsfähigsten ist. Diese Bevorzugung der 4- (bzw. 6-) Stellung ist im 2,4,6-Trichlorpyrimidin viel weniger ausgeprägt. Dort kommt diese Spezifität nur mit den weniger nucleophilen, schwächer basischen aromatischen Aminen zum Ausdruck. Aus sterischen Erwägungen hätte man erwarten können, dass im 2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidin das 5ständige Chlor eine nucleophile Substitution in den benachbarten 4- bzw. 6-Stellungen beeinträchtigt; offenbar überwiegt jedoch der induktive Effekt, der am stärksten die *o*-Stellung begünstigt.

Wie bereits erwähnt, entstehen bei der weiteren nucleophilen Substitution der 4-Amino-trichlor-pyrimidine zwei Isomere. Bei der Umsetzung von 4-Anilino-2,5,6-trichlor-pyrimidin mit Natriumäthylat erhält man die beiden Isomeren, die sich ziemlich stark in der Löslichkeit unterscheiden, in vergleichbaren Mengen. Die Konstitution der beiden isomeren Verbindungen XXII und XXIII ergibt sich, wenn man die verbleibenden Chloratome wegreduziert. Aus XXIII erhält man so ein Derivat, das mit der durch Kondensation von 2,4-Dichlorpyrimidin zuerst mit Anilin und dann mit Natriumäthylat hergestellten Verbindung XXIV identisch ist,

Tabelle 1. $\Delta m\mu$ der beiden langwelligsten Banden im UV.-Spektrum der Kondensationsprodukte aus Chlorpyrimidinen und aliphatischen Aminen

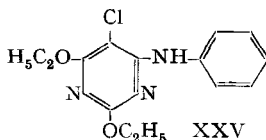
Nr.	Strukturformel	$\Delta m\mu$	Nr.	Strukturformel	$\Delta m\mu$
XII		35	XVII		73
XIII		36	XVIII		65
XIV		37,5	XIX		63
XV		37	XX		72
XVI		30			

so dass den beiden Isomeren die nachstehenden Formeln zugeschrieben werden können.



Auch bei dem 4-Anilino-2,6-dichlorpyrimidin werden bei der weiteren Umsetzung mit Alkoholen Isomere erhalten, wenn auch in ungleichen Mengenverhältnissen. Auf Grund der Spektren muss das Hauptprodukt als 4-Anilino-6-chlor-2-äthoxy-pyrimidin bezeichnet werden. Es zeigt sich demnach, dass nicht nur bei den Chlorpyrimidinen, sondern auch bei den Aminochlorpyrimidinen das Chlor in 5-Stellung in erster Linie das noch vorhandene *o*-ständige Chlor aktiviert.

Wird 4-Anilino-2,5,6-trichlor-pyrimidin mit überschüssigem Natriumalkoholat umgesetzt, so erhält man das 4-Anilino-5-chlor-2,6-diäthoxy-pyrimidin XXV:



Unter den bei unsern Untersuchungen angewandten Bedingungen konnten wir in keinem Fall mit Sicherheit eine Abspaltung des Chlors in 5-Stellung beobachten. Wir finden damit die Regel, wonach Halogen in 5-Stellung des Pyrimidinrings normalerweise nicht substituiert wird, bestätigt⁴⁾.

Kinetik der Umsetzung von 2,5,6-Trichlorpyrimidyl-(4)-amino-Verbindungen mit Natriumalkoholat

A) *Messmethodik und Auswertung.* Für die Durchführung der Reaktion verwendeten wir ein thermostatisiertes Doppelmantelgefäß mit Rückflusskühlung und Rührer. Zur Verfolgung des Reaktionsverlaufs wurden jeweils aliquote Teile entnommen und das ionogene Chlor potentiometrisch mit 0,1N Silbernitratlösung titriert.

Als Lösungsmittel wählten wir 80-proz. Äthylalkohol. Dieses Lösungsmittel hat den Vorteil, die Produkte und das entstehende Natriumchlorid zu lösen, so dass eine homogene Verteilung gewährleistet ist. Dass unter diesen Bedingungen auch etwas Hydrolyse eintritt, ist für unsere Untersuchungen nicht von Bedeutung.

Alle unsere Messungen sind in Gegenwart von überschüssigem Natriumalkoholat – meist ein 20faches der molaren Konzentration des Pyrimidinderivates – durchgeführt worden, so dass in erster Näherung der Ablauf der Reaktion einem Gesetz 1. Ordnung folgt. Im folgenden sind jeweils solche Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung angegeben, in denen die Konzentration des Nucleophils als Konstante einbezogen ist.

Wie im ersten Abschnitt bereits erwähnt, werden zwei Chloratome der Trichlorpyrimidylamino-Verbindungen stufenweise ausgetauscht. Da ferner in der ersten Stufe simultan zwei Isomere entstehen, müssen 4 Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten unterschieden werden, wie dies durch das nachstehende Schema veranschaulicht wird (S. 1686).

k_1 und k_2 als Simultankonstanten können aus der Geschwindigkeit der Chlorabspaltung nicht einzeln bestimmt werden. Wir erhalten immer nur eine Summenkonstante $k_s = k_1 + k_2$. Getrennt sind k_1 und k_2 nur zugänglich, wenn das Isomerenverhältnis in einem Punkt des Reaktionsablaufs ermittelt wird. Bei unsern präparativen Arbeiten konnten wir feststellen, dass beide Isomere in vergleichbaren Mengen entstehen. Wir haben jedoch des grossen Aufwandes wegen auf eine exakte Bestimmung verzichten müssen.

k_3 und k_4 wurden an isolierten Präparaten der beiden isomeren Äthoxydichlorpyrimidylamine gemessen. Man erhält sie aber auch mit befriedigender Genauigkeit aus der Reaktionskurve bei Verwendung der Trichlorpyrimidylamino-Verbindungen.

Bei der Bestimmung von k_s ist zu beachten, dass bei den Trichlorpyrimidyl-Verbindungen in vielen Fällen bereits nach etwa halbem Umsatz des ersten Chlors

⁴⁾ Eine Ausnahme von dieser Regel bildet die Umsetzung von 2,4-Diamino-5-brom-6-hydroxypyrimidin mit Aminen. M. HORIUCHI, Chem. pharmac. Bull. (Japan) 7, 393 (1959).

die Abspaltung des zweiten Chlors bemerkbar wird, so dass eine Abweichung vom Reaktionsgesetz 1. Ordnung eintritt. Figur I stellt eine typische Reaktionskurve in logarithmischer Form dar.

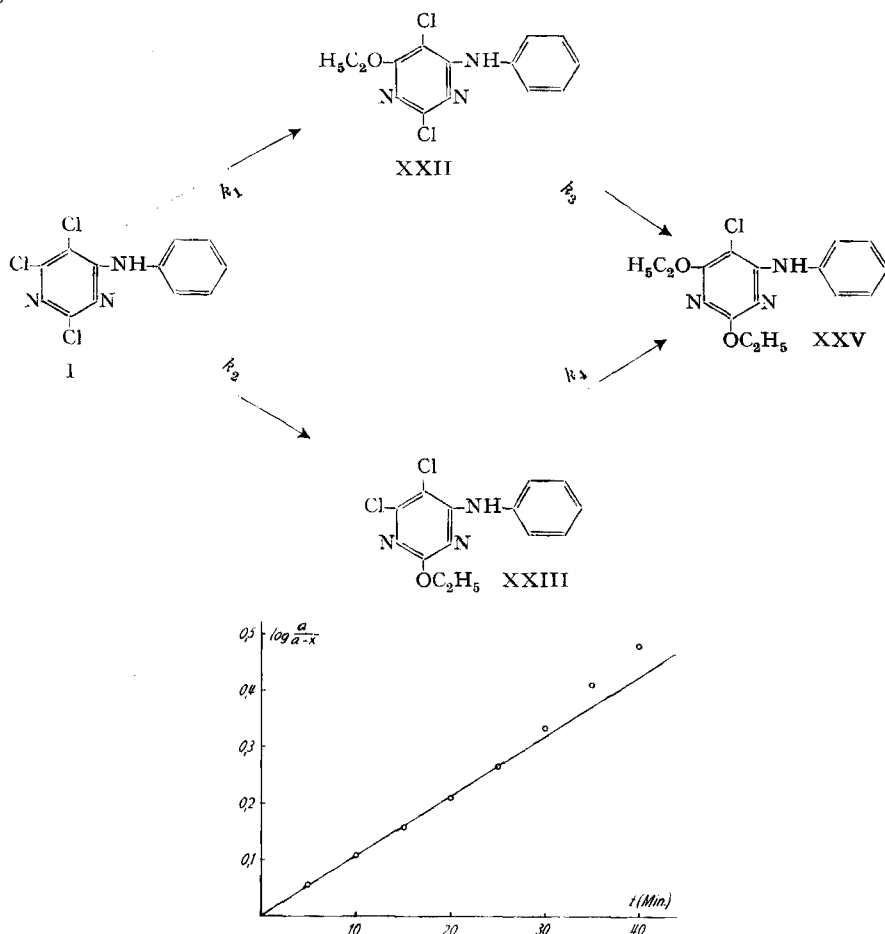


Fig. 1. Reaktion von 4-Anilino-2,5,6-trichlor-pyrimidin mit alkoholischer Natronlauge bei 70°

a = Anfangskonzentration der Pyrimidinverbindung

x = Konzentration des ionogenen Chlors

B) *Der Reaktionsmechanismus.* Die nucleophile Substitution an aromatischen heterocyclischen Halogenverbindungen ist, wie diejenige an benzol-aromatischen Verbindungen, vom Typus $\text{S}_{\text{N}}2$. Dementsprechend sollte eine Erhöhung der Konzentration der nucleophilen Alkoholat-Ionen die Reaktion beschleunigen. Figur 2 zeigt für 2 verschiedene Trichlorpyrimidyllderivate die Veränderung der Konstanten k_s bei Veränderung der Alkoholatkonzentration. Während beim 4-Diäthylamino-2,5,6-trichlor-pyrimidin (XVI) die erwartete lineare Beziehung besteht, bleibt k_s beim 4-Anilino-2,5,6-trichlor-pyrimidin (I) innerhalb des untersuchten Bereichs der Alkoholatkonzentrationen weitgehend konstant.

Dieser scheinbare Wechsel in der Reaktionsordnung lässt sich einfach erklären, wenn man annimmt, dass das Anilino-trichlor-pyrimidin eine schwache Säure ist, die unter den Reaktionsbedingungen dissoziiert, dass aber zur Hauptsache nur die undissoziierten Molekeln an der nucleophilen Austauschreaktion teilnehmen. Diese Annahme kann durch folgende Beobachtungen bewiesen werden: Das Vorhandensein einer schwach sauren Gruppe im 4-Anilino-2,5,6-trichlorpyrimidin (I) ist auf Grund der UV.-Spektren wahrscheinlich. Durch Zusatz von Natronlauge wird das Spektrum gegenüber demjenigen im reinen Lösungsmittel stark verändert; durch Zugabe von Säure wird jedoch wieder das ursprüngliche Spektrum erhalten. Die Verbindung XVI zeigt keinen solchen reversiblen Wechsel im UV.-Spektrum. Wählt man eine der Verbindung I analoge Substanz, die jedoch noch eine wasserlöslich-machende

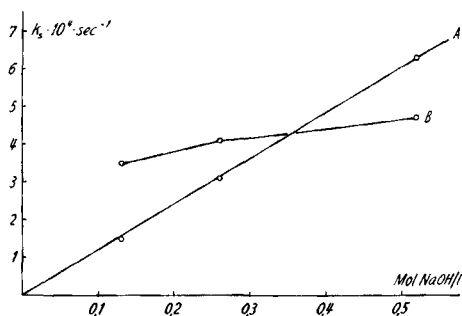
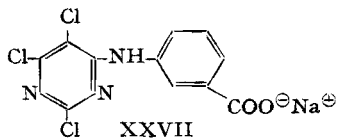
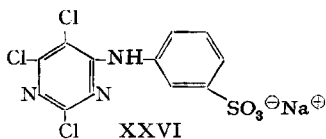


Fig. 2. Abhängigkeit der Geschwindigkeit der Alkoholyse von 4-Diäthylamino-2,5,6-trichlor-pyrimidin (Kurve A bei 30°) und von 4-Anilino-2,5,6-trichlor-pyrimidin (Kurve B bei 70°) von der NaOH-Konzentration

SO₃[⊖]-Gruppe enthält, z. B. XXVI, so kann sowohl titrimetrisch wie auch spektroskopisch der pK-Wert bestimmt werden. Man findet nach beiden Wegen den gleichen Wert 11,6.



Der pK-Wert muss sich in der Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit bei Änderung der Konzentration des Nucleophils durch einen Knick bei der entsprechenden Konzentration bemerkbar machen. Wir haben dies nicht an der Umsetzung mit den Alkoholat-Ionen, sondern an der Reaktion mit dem Hydroxyl-Ion überprüft, wo die Konzentration des Nucleophils durch den pH-Wert ausgedrückt werden kann. Figur 3 zeigt die Veränderung der Geschwindigkeitskonstanten k_s für die Hydrolyse des Natriumsalzes der *m*-[2,5,6-Trichlorpyrimidyl-(4)-amino]-benzoesäure (XXVII) bei 90° als Funktion des pH-Werts. Log k_s steigt unterhalb des pK-Werts mit zunehmendem pH an und wird oberhalb davon pH-unabhängig.

Könnte bei noch höheren pH-Werten gearbeitet werden, so müsste bei diesen wieder ein Ansteigen von k_s beobachtet werden, da schliesslich die Konzentration der undissoziierten Molekel

so klein würde, dass dann doch das reaktionsträgere Anion geschwindigkeitsbestimmend würde. Bei den stärker sauren Dichlortriazinyl-Verbindungen kann dieser Anstieg beobachtet werden⁵⁾.

Aus dem Schnittpunkt der beiden Geraden der Fig. 3 findet man einen pK-Wert von 10,2. Es ist ohne weiteres verständlich, dass er nicht mit dem spektroskopisch bestimmten übereinstimmt, denn es handelt sich nicht um die gleiche Verbindung, und die Temperatur, wie auch die ionale Stärke des Mediums sind sehr stark verschieden.

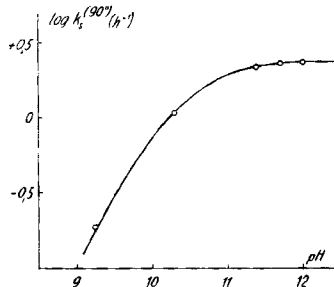
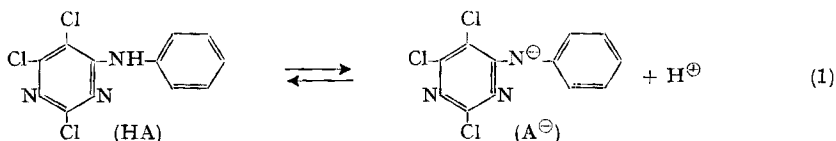


Fig. 3. pH-Abhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeit von 4-(m-Carboxyphenylamino)-2,5,6-trichlor-pyrimidin (XXVII)

Dass die Trichlorpyrimidylamino-Verbindungen in der ionisierten Form viel reaktionsträger als in der undissoziierten sind, ist theoretisch verständlich, wird doch durch den Elektronenüberschuss als Folge der negativen Ladung der Angriff des Nucleophils erschwert, sei es nun durch direkten induktiven Effekt, oder durch Desaktivierung der aktivierenden $-C=N$ -Gruppierung.

Als Träger der sauren Eigenschaften im Anilino-trichlor-pyrimidin I kommt nur die NH-Gruppe zwischen dem Pyrimidinring und dem Phenylkern in Frage, so dass der Dissoziationsvorgang folgendermassen beschrieben werden muss:



Alle Verbindungen, die sich von einem sekundären Amin ableiten, haben dementsprechend keinen Säurecharakter mehr, wie dies auch experimentell gefunden wurde. Es ist ohne weiteres verständlich, dass die Acidität der Verbindung sehr stark von der Basizität des verwendetenamins abhängt. Die Trichlorpyrimidylverbindungen primärer aliphatischer Amine sind z. B. unter den Reaktionsbedingungen praktisch nicht mehr dissoziiert. Die Substituenten am Heterocyclus haben ebenfalls eine grosse Bedeutung für die Acidität der Verbindungen. Der Ersatz eines Chlors im Trichlorpyrimidylrest – in 2- oder in 6-Stellung – durch eine Alkoxygruppe erhöht den pK-Wert. Werden gar zwei Chloratome durch Alkoxygruppen ersetzt, so kann in alkoholischer Natronlauge kein Aciditätseffekt mehr nachgewiesen werden.

⁵⁾ C. PRESTON & A. S. FERN, *Chimia* 15, 177 (1961).

Tabelle 2 zeigt die pK-Werte einiger wasserlöslicher Pyrimidyl- und Triazinylaminoderivate.

Beim Übergang von N-(Trichlorpyrimidyl)-metanilsäure XXVI zu N-(Dichlorpyrimidyl)-metanilsäure XXVIII steigt der pK-Wert von 11,6 auf 13,0. Die Natur des Heterocyclus ist ebenfalls wichtig: Wird der Trichlorpyrimidylrest durch den Dichlortriazinylrest ersetzt (Verb. XXIX), so erhält man eine etwas gesteigerte Acidität (pK 11,2). (Eine exakte Bestimmung des pK-Werts ist hier wegen der grossen Reaktionsfähigkeit nicht möglich.) Die Gruppe =C-Cl wirkt folglich etwas weniger stark acidifizierend als =N-. Wird im Triazinring ein Chloratom durch eine Aminogruppe ersetzt (Verb. XXX), so wird die Acidität sehr stark vermindert. Man findet einen pK-Wert von ca. 13,8.

Tabelle 2. pK-Werte von Triazinyl- und Pyrimidylaminoderivaten

Nr.	Strukturformel	pK	Nr.	Strukturformel	pK
XXVI		11,6	XXIX		11,2
XXVIII		13,0	XXX		13,8

Sobald der pK-Wert der Trichlorpyrimidylamino-Verbindung vergleichbar oder kleiner als das pH des Reaktionsmediums wird, hat die Aciditätskonstante K_{HA} einen grossen Einfluss auf die gemessene Reaktionsgeschwindigkeit. Berücksichtigt man in der kinetischen Gleichung das vorgelagerte Aciditätsgleichgewicht, so ergibt sich

$$-\frac{dc}{dt} = k_{HA} \cdot [HA] \cdot [OH^{\ominus}] + k_A \cdot [A] \cdot [OH^{\ominus}], \quad (2)$$

wobei $[HA]$ die Konzentration an undissoziierter und $[A]$ an dissoziierter Verbindung ist und k_{HA} und k_A die Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung für HA und A bedeuten. Vernachlässigt man das zweite Glied, da $k_{HA} \gg k_A$ und drückt man $[HA]$ durch die Totalkonzentration der eingesetzten Halogenverbindung $c = [HA] + [A]$ aus, schreibt man ferner für $[OH] = K_L/[H]$, wobei K_L das Ionenprodukt des Lösungsmittels bedeutet, so erhält man

$$-\frac{dc}{dt} = k_{HA} \cdot \frac{K_L}{K_{HA} + [H]} \cdot c. \quad (3)$$

Da aber $-dc/dt = k_s \cdot c$, so findet man

$$k_s = k_{HA} \cdot \frac{K_L}{K_{HA} + [H]}. \quad (4)$$

Wird die nucleophile Substitutionsreaktion oberhalb des pK-Werts durchgeführt, was bei den Arylamino-trichlor-pyrimidinen in Gegenwart von NaOH in den

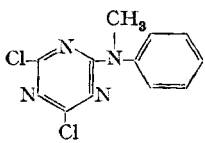
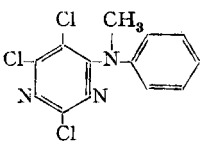
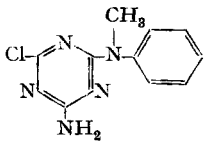
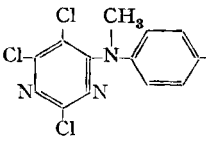
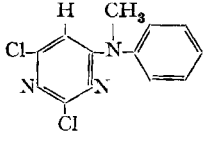
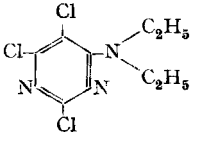
meisten Fällen zutrifft, so kann $[H]$ gegenüber K_{HA} vernachlässigt werden und k_s wird proportional zum Verhältnis k_{HA}/K_{HA} , d. h. die bei unsern Untersuchungen verwendete Konstante k_s ist nicht nur ein Mass für die Reaktivität der undissoziierten Verbindung (k_{HA}), sondern wird in gleichem Ausmass durch die Acidität (K_{HA}) beeinflusst.

Da nun sowohl k_{HA} wie auch K_{HA} durch konstitutionelle Veränderungen gleichsinnig verändert werden, indem z. B. die Acidität und die Reaktivität durch elektronenliefernde Substituenten erniedrigt werden, weil für beide die Stabilisierungsmöglichkeit eines Anions massgebend ist, so kommen in k_s die konstitutionellen Einflüsse nur noch abgeschwächt, oder sogar mit umgekehrtem Vorzeichen zur Wirkung, je nach der Beeinflussbarkeit von Acidität und Reaktivität durch die Substitution. Es hat sich gezeigt, dass die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Reaktionsgeschwindigkeit unter den von uns gewählten Bedingungen durch die Berücksichtigung der Acidität der heterocyclischen Aminochlorverbindungen recht befriedigend verstanden werden können. Dies soll anhand einiger Beispiele demonstriert werden.

C) *Konstitution und Reaktionsgeschwindigkeit.* In Tabelle 3 sind die Konstanten k_s der Umsetzungsgeschwindigkeit für verschiedene Verbindungen, die sich von sekundären Aminen ableiten, zusammengestellt. Bei diesen Derivaten, die kein dissoziationsfähiges Proton mehr besitzen, entspricht der konstitutionelle Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit den Erwartungen:

Die Dichlortriazinyl-Verbindung XXXI ist viel reaktionsfähiger als die Chloraminotriazinyl-Verbindung XXXII, da bei der letzteren der begünstigende induktive Effekt des zweiten Chloratoms wegfällt und zudem die aktivierende $-C=N$ -Gruppe deaktiviert wird.

Tabelle 3. k_s -Werte für Chlortriazinyl- und Chlorpyrimidyl-Derivate sekundärer Amine

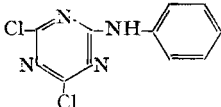
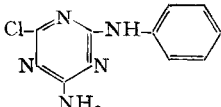
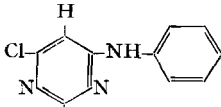
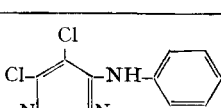
Nr.	Strukturformel	$k_s(30^\circ) \cdot 10^5$ s ⁻¹	Nr.	Strukturformel	$k_s(30^\circ) \cdot 10^5$ s ⁻¹
XXXI		>1000	VII		310
XXXII		17	XXXIV		>500
XXXIII		9,3	XVI		31

Das Dichlorpyrimidyl-Derivat XXXIII ist einer nucleophilen Substitution wesentlich schwerer zugänglich als die Dichlortriazinyl-Verbindung XXXI, da sie nur zwei statt drei aktivierende $-C=N$ -Gruppierungen besitzt. Durch die Einführung eines Chloratoms in 5-Stellung des Pyrimidinrests (Verb. VII) wird die Reaktionsfähigkeit wiederum gesteigert.

Innerhalb der Trichlorpyrimidylreihe wird beim Übergang von den aliphatischen zu den weniger basischen aromatischen sekundären Aminen k_s grösser. Die sich vom *p*-Nitroanilin, dem wohl wenigsten basischen der verwendeten Amine ableitende Verbindung XXXIV, ist dabei die reaktionsfähigste. Je weniger basisch die Aminogruppe, d. h. je weniger Elektronen dem Heterocyclus zur Verfügung gestellt werden, um so weniger wird die $-C=N$ -Gruppierung desaktiviert und um so grösser ist folglich die Reaktionsgeschwindigkeit.

Anders liegen die Verhältnisse bei den Produkten, die sich von primären, vorwiegend den primären aromatischen Aminen ableiten. Tabelle 4 zeigt einen Vergleich der k_s , k_3 und k_4 -Werte für verschiedene Anilino-chlor-triazine und -pyrimidine.

Tabelle 4. k_s - k_3 - und k_4 -Werte für verschiedene Anilino-chlor-triazine und -pyrimidine

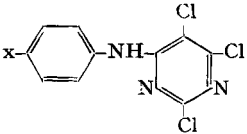
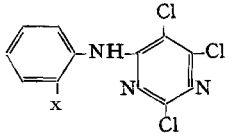
Nr.	Strukturformel	(30°) $k_s \cdot 10^5$ s ⁻¹	(70°) $k_s \cdot 10^4$ s ⁻¹	(70°) $k_s \cdot 10^4$ s ⁻¹
XXXV		550	—	—
XXXVI		37	—	—
XXXVII		2,2	0,38	0,22
I		1,3	1,8	1,2

In dieser Reihe ist, wie k_s zeigt, die Trichlorpyrimidylverbindung I weniger reaktionsfähig, als die Dichlorpyrimidylverbindung XXXVII und auch als die Chloraminotriazinylverbindung XXXVI. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter den Reaktionsbedingungen die Trichlorpyrimidylverbindung weitgehend dissoziiert ist und somit in einer reaktionsträgeren Form vorliegt. Nur der geringe Anteil an undissoziierter Verbindung ist jeweils der Substitutionsreaktion zugänglich. Die Dichlorpyrimidylverbindung mit einem viel höheren pK-Wert ist unter den gleichen

Bedingungen nur zu einem kleinen Teil dissoziiert. Wird in den Anilino-chlorpyrimidinen eines der Chloratome in 2- oder 6-Stellung durch eine Äthoxygruppe ersetzt, so wird die Reaktionsgeschwindigkeit, ausgedrückt durch k_3 oder k_4 , bei der Trichlorpyrimidylverbindung weniger erniedrigt als bei der Dichlorpyrimidylverbindung, da die durch die Äthoxygruppe herabgesetzte Acidität bei der Verbindung I bewirkt, dass unter den Reaktionsbedingungen ein grösserer Anteil an undissoziierter, reaktionsfähiger Verbindung vorhanden ist.

Der früher erwähnte komplexe Zusammenhang zwischen Konstitution und Reaktionsgeschwindigkeit bei Trichlorpyrimidylamino-Verbindungen ist bei den verschieden substituierten Anilino-Derivaten, für welche die Geschwindigkeitskonstanten k_s in Tabelle 5 zusammengestellt sind, besonders augenfällig.

Tabelle 5. k_s -Werte für verschieden substituierte Anilino-trichlor-pyrimidine

	$k_s (70^\circ) \cdot 10^5 (s^{-1})$	
x		
- H	41 (I)	41 (I)
- OH	210 (XXXVIII)	170 (XXXIX)
- OCH ₃	49 (IX)	180 (VI)
- Cl	21 (V)	15 (XI)
- SO ₂ CH ₃	6 (XXXX)	
- NO ₂	ca. 5 (XXXXI)	

Während bei den Derivaten sekundärer Amine die Reaktionsfähigkeit mit zunehmender Basizität des zugrundeliegenden Amines abnimmt, ist hier in der gleichen Reihenfolge eine – wenn auch nicht sehr grosse – Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit feststellbar. Eine Umkehrung in der Reihenfolge ist auf Grund von Gleichung (4) zu erwarten, wenn die Substituenten im Phenylkern die Acidität (K_{HA}) stärker als die Reaktivität (k_{HA}) beeinflussen. Der grössere Einfluss des Substituenten auf die Acidität als auf die Reaktivität ist verständlich, da die Stelle der Protonenabspaltung – die Brücken -NH-Gruppe – weniger weit als die Reaktionsstelle der nucleophilen Substitution vom Substituenten entfernt ist.

Aus Tabelle 5 ist ferner ersichtlich, dass die Substituenten des Phenylkerns in *o*- und *p*-Stellung im allgemeinen sehr ähnliche Einflüsse ausüben. Eine Ausnahme macht die Methoxygruppe, die in *o*-Stellung viel stärker aktivierend wirkt als in *p*-Stellung. Vermutlich bildet sich eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Brücken-

stickstoff und dem Äthersauerstoff aus, wodurch die Dissoziation des Protons erschwert ist und sich das *o*-Anisidino-trichlor-pyrimidin deshalb ähnlich wie ein Derivat eines sekundären Amins verhält.

Diese Beispiele sollen vor allem auch zeigen, dass die in Gegenwart überschüssigen Natriumhydroxids gemessene Reaktionsgeschwindigkeit eigentlich kein Mass für die Reaktionsfähigkeit der Chlortriazinyl- und Chlorpyrimidyl-aminoverbindungen ist. Ganz besonders trifft dies für die ziemlich stark sauren Arylamino-trichlor-pyrimidine zu. Die Reaktivität (k_{HA}) bekommt man nur mit Derivaten sekundärer Amine, oder durch Untersuchungen bei tieferen pH-Werten oder wenn man die Aciditätskonstanten mitberücksichtigt. Andererseits sagen die Werte k_{HA} für die Derivate primärer Amine nichts über ihr Verhalten bei höheren pH-Werten aus. Ein Vergleich der Reaktionsfähigkeit dieser Verbindungen ist deshalb stets mit einer gewissen Willkür verbunden, es sei denn, man diskutierte die ganze pH-Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit.

Experimenteller Teil⁶⁾

4-Anilino-2,5,6-trichlor-pyrimidin (I): 9,3 g Anilin (1/10 Mol) wurden in 50 ml Aceton und 50 ml Wasser gelöst und die Lösung mit 21,8 g (1/10 Mol) 2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidin⁷⁾ versetzt. Dann wurde auf 35–40° erwärmt und durch Zutropfen von 20-proz. Sodalösung ein pH-Wert zwischen 6 und 7 eingehalten. Sobald die leicht exotherme Reaktion abgeklungen war und sich der pH-Wert nicht mehr veränderte, wurde noch kurze Zeit auf 50° erwärmt, dann auf 0–5° abgekühlt und das ausgeschiedene Trichlorpyrimidylanilid abfiltriert. Das luftgetrocknete Rohprodukt wurde aus Ligroin umkristallisiert. Ausbeute: 86% der Theorie; Smp. 83–84°⁸⁾.

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_3\text{Cl}_3$ Ber. N 15,3 Cl 38,8% Gef. N 15,0 Cl 38,6%

2,6-Diamino-4-anilino-5-chlorpyrimidin (II): 27,5 g 4-Anilino-2,5,6-trichlorpyrimidin (I) wurden in einem Stahlautoklaven in 400 ml konz. Ammoniak 20 Stunden auf 110–120° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Produkt abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und aus Äthylen-glykol-monomethyläther umkristallisiert. Smp. 218°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{Cl}$ Ber. N 29,7 Cl 15,1% Gef. N 29,7 Cl 15,0%

2,6-Diamino-4-anilino-pyrimidin (III): 4,4 g II wurden in 150 ml Methanol in Gegenwart von 4,4 g Natriumacetat (wasserfrei) und 12 g Pd-Kohle (in Portionen zugesetzt) während 3 Tagen bei Raumtemperatur und niederem Druck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme entsprach der Theorie. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Soda neutralisiert und im Vakuum das Methanol abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, das Rohprodukt abgetrennt und aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 177–178°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5$ Ber. N 34,8% Gef. N 34,9%

Die aus 2,4-Diamino-6-chlor-pyrimidin (IV) und Anilin hergestellte Verbindung III⁹⁾ hatte den gleichen Smp. 177–178° (Lit. 174–175°) und die Mischung der beiden Produkte ergab keine Smp.-Depression.

In Tabelle 6 sind weitere Kondensationsprodukte von Tetrachlorpyrimidin mit aromatischen Aminen zusammengefasst. Sie wurden in analoger Weise wie für I beschrieben hergestellt.

4-(n-Butylamino)-2,5,6-trichlor-pyrimidin (XV): 7,3 g *n*-Butylamin wurden in 125 ml Aceton und 125 ml Wasser gelöst und zu der auf 30–35° erwärmten Lösung 21,8 g 2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidin innert 1 Stunde zugefügt. Durch Zutropfen von Natronlauge wurde ein pH-Wert

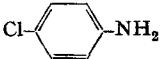
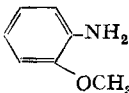
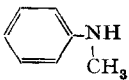
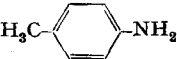
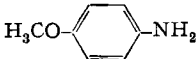
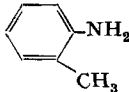
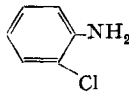
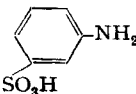
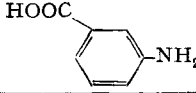
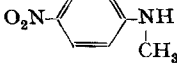
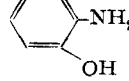
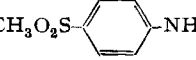
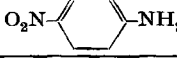
⁶⁾ Die Elementaranalysen wurden in unsern mikroanalytischen Laboratorien (Leitung Dr. WAGNER) ausgeführt. Die pK-Wertbestimmungen verdanken wir Herrn DELLEY und die spektroskopischen Untersuchungen Herrn Dr. R. SCHMID.

⁷⁾ Techn. Prod., gereinigt durch Wasserdampfdestillation, Smp. 67–68°.

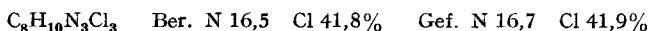
⁸⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

⁹⁾ M. LANGERMANN & C. K. BANKS, J. Amer. chem. Soc. 73, 3011 (1951).

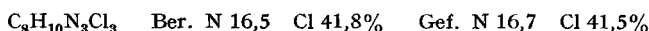
Tabelle 6. Kondensationsprodukte von 2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidin mit aromatischen Aminen

Nr.	Amin	Kondensat.-Temp.	Umkrist. aus	Smp.		Analyse			
						Ber.		Gef.	
						%N	%Cl	%N	%Cl
V		40–50°	Ligroin	153°	$C_{10}H_5N_3Cl_4$	13,6	45,9	13,7	45,9
VI		40–50°	Benzol	183°	$C_{11}H_8ON_3Cl_3$	13,8	35,0	13,9	34,6
VII		35–40°	Eisessig	118°	$C_{11}H_8N_3Cl_3$	14,6	36,9	14,7	36,8
VIII		35–40°	Ligroin	111°	$C_{11}H_8N_3Cl_3$	14,6	36,9	14,6	37,1
IX		35–40°	Ligroin	129°	$C_{11}H_8ON_3Cl_3$	13,8	34,8	13,8	35,1
X		40–50°	Benzol	139°	$C_{11}H_8N_3Cl_2$	14,6	36,9	14,6	36,8
XI		40–50°	Benzol	158°	$C_{10}H_5N_3Cl_4$	13,6	45,9	13,7	54,9
XXVI		40–50°	mit KNO_3 als K-Salz gefällt		$C_{10}H_6O_3N_3Cl_3S$				
XXVII		40–50°	Eisessig	246°	$C_{11}H_6O_2N_3Cl_3$	13,2	33,4	13,2	33,2
XXXIV		85–90° (Dioxan Wasser)	Chlor- benzol	210°	$C_{11}H_7O_2N_4Cl_3$	16,8	31,9	16,9	31,8
XXXVIII		30–40°	Benzol	112°	$C_{10}H_6ON_3Cl_3$	14,5	36,7	14,6	36,7
XXXIX		40–50°	Äthyl- alkohol	216°	$C_{10}H_6ON_3O_3$	14,5	36,7	41,5	36,4
XXXX		40–50°	Chlor- benzol	225°	$C_{11}H_6O_2N_3Cl_3S$	11,9	30,2	11,8	30,4
XXXXI		40–50°	Toluol	204°	$C_{10}H_5O_2N_4Cl_3$	17,6	33,4	17,6	33,3

zwischen 10 und 11 eingehalten. Nach beendeter Kondensation wurde das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abdampfen des Äthers das zurückbleibende Öl im Vakuum destilliert. Das Produkt geht bei 187–188°/14 Torr über, wobei es kristallisiert. Smp. 62–65°.

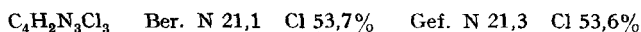


4-Diäthylamino-2,5,6-trichlor-pyrimidin (XVI): Herstellung analog (XV). Sdp.: 174–175°/8 Torr, Smp. 50–51°.

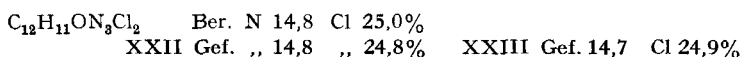


Im Vorlauf konnte durch Destillation in einer Drehbandkolonne (Büchi) eine geringe Menge 2-Diäthylamino-4,5,6-trichlor-pyrimidin (XX) abgetrennt werden: Sdp. 152–153°/8 Torr, Smp. 76–78°.

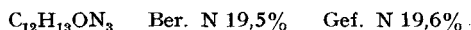
4-Amino-2,5,6-trichlor-pyrimidin (XXI): 21,8 g 2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidin wurden in 150 ml konz. Ammoniak eingetragen, das Gemisch langsam auf 80° erwärmt und während 2 Std. bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Kondensationsprodukt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Chlorbenzol umkristallisiert. Smp. 168°.



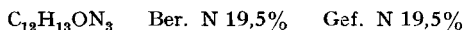
4-Anilino-2,5-dichlor-6-äthoxy-pyrimidin (XXII) und 4-Anilino-5,6-dichlor-2-äthoxy-pyrimidin (XXIII): 27,5 g 4-Anilino-2,5,6-Trichlor-pyrimidin (I) wurden in 100 ml abs. Alkohol angeschlämmt und langsam eine Lösung von 4,0 g KOH in 100 ml Alkohol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann während 2 Stunden auf 70° erhitzt, bis die alkalische Reaktion verschwunden war. Noch heiss wurde vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid abfiltriert und nach dem Abkühlen in einer Eis-Kochsalz-Mischung das auskristallisierte Isomere (XXII) abgetrennt, das durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt wurde. Smp. 124°. Nach dem Abdampfen des Alkohols im Vakuum und mehrmaligem Umkristallisieren des öligen Rückstandes aus Ligroin wurde das andere Isomere (XXIII) rein erhalten. Smp. 66°.



4-Anilino-2-äthoxy-pyrimidin (XXIV). – a) 14 g 2,4-Dichlorpyrimidin wurden in 100 ml Aceton und 100 ml Wasser bei 40–50° mit 9,3 g Anilin kondensiert, wobei durch Zugabe von Sodalösung ein pH-Wert zwischen 6 und 7 eingehalten wurde. Das ausgefallene Kondensationsprodukt wurde bei 0–5° abfiltriert, aus Chlorbenzol umkristallisiert und in 200 ml Alkohol nach Zugabe einer äquivalenten Menge KOH während 4 Stunden unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde kalt filtriert und der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Smp. 121–122°.

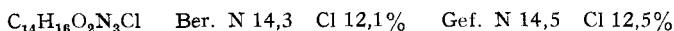


b) 2,84 g 4-Anilino-5,6-dichlor-2-äthoxy-pyrimidin (XXIII) wurden in 150 ml abs. Alkohol in Gegenwart von 2,2 g Triäthylamin und 5 g Pd-Kohle während 21 Stunden bei Raumtemperatur und niederem Druck hydriert. Es wurden 95% der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Alkohols im Vakuum wurde der Rückstand mit Wasser angeschlämmt, abfiltriert und aus Ligroin umkristallisiert. Smp. 121–122°.



Eine Mischung mit dem nach Verfahren a) gewonnenen Produkt zeigte keine Schmelzpunktsdepression. Wurde hingegen das Isomere XXII in gleicher Weise hydriert, so erhielten wir ein Produkt mit sehr ähnlichem Smp. (122–123°), das aber im Gemisch mit XXIV a) eine sehr starke Smp.-Depression ergab.

4-Anilino-5-chlor-2,6-diäthoxy-pyrimidin (XXV): 27,5 g 4-Anilino-2,5,6-trichlorpyrimidin (I) wurden in eine Lösung von 4,6 g Natrium in 200 ml abs. Alkohol eingetragen und 3 Stunden unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Kochend wurde vom ausgeschiedenen Natriumchlorid abfiltriert und nach dem Erkalten das auskristallisierte Kondensationsprodukt abgetrennt. Es wurde durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt. Smp. 131°.



Kinetische Messungen: $6,23 \cdot 10^{-3}$ Mol der reaktionsfähigen Verbindung wurden in 400 ml¹⁰⁾ abs. Alkohol gelöst und bei der Messtemperatur mit 100 ml¹⁰⁾ ebenfalls auf Messtemperatur eingestellte 1,25 N Natronlauge in einem thermostatierten Rührgefäß versetzt. Für die Bestimmung des abgespaltenen Chlors wurden jeweils 20 ml¹⁰⁾ der Lösung mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Schwefelsäure sauer gestellt. Die Titrationskurven wurden mittels eines Potentiographen (METROHM) aufgenommen. Für die Auswertung wurden meist 6–8 Punkte im Bereich von 10 bis 50-proz. Umsatz verwendet.

ZUSAMMENFASSUNG

2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidin wurde mit Ammoniak, aliphatischen und aromatischen Aminen umgesetzt und es konnte gezeigt werden, dass dabei fast ausschliesslich das Chlor in 4-Stellung des Pyrimidinrings substituiert wird.

Die Kinetik der Reaktion zwischen 2,5,6-Trichlorpyrimidyl-(4)-amino-Verbindungen und Natriumäthylat wurde studiert. Es wurde gefunden, dass die von primären aromatischen Aminen ableitbaren Verbindungen schwache, unter den Reaktionsbedingungen dissoziierende Säuren sind. Dieser Befund erklärt die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Reaktionsgeschwindigkeit befriedigend.

Forschungslaboratorien der J. R. GEIGY AG., Basel
Farbstoffabteilung

¹⁰⁾ Die angegebenen Volumina beziehen sich auf 20°.

196. Dampfdruck von Azulen

von A. Bauder und Hs. H. Günthard

(17. V. 62)

1. Einleitung. – Der Dampfdruck von Azulen wurde erstmals von HEILBRONNER & WIELAND¹⁾ mit einem Quecksilbermanometer gemessen. Die veröffentlichten Daten sind jedoch von beschränkter Genauigkeit und können unseres Erachtens nur mit grossen Fehlern extrapoliert werden. HOYER & PEPERLE²⁾ berichteten über Dampfdruckmessungen an Azulen bei tieferen Temperaturen, welche wesentlich von den vorgenannten Messresultaten abzuweichen scheinen. Um zuverlässigere Dampfdruckdaten für spektroskopische Arbeiten zu erhalten, haben wir den Dampfdruck von Azulen mit zwei Methoden nochmals gemessen. Im Temperaturbereich von 20–50°C wurde die Effusionsmethode von KNUDSEN³⁾ gewählt, da hier die direkte Beobachtung mit dem Quecksilbermanometer nicht mehr möglich ist. Die letztere Methode gelangte im Temperaturbereich von 50–150°C zur Anwendung.

Für den Dampfdruck über einer kondensierten Phase gilt die Beziehung (1)⁴⁾. Die einzige Voraussetzung, die bei deren Anwendung gefordert werden muss, besteht in

¹⁾ E. HEILBRONNER & K. WIELAND, *Helv.* **30**, 947 (1947).

²⁾ H. HOYER & W. PEPERLE, *Z. Elektrochem.* **62**, 61 (1958).

³⁾ M. KNUDSEN, *Ann. Phys.* **28**, 999 (1909); J. R. PARTINGTON, *An Advanced Treatise on Physical Chemistry*, Vol. II, p. 241, Longmans, London (1955).

⁴⁾ E. A. MOELWYN-HUGHES, *Physical Chemistry*, p. 275, Pergamon Press, New York (1957).