

Reaktionen von Trichlormethansulfenylchlorid mit Stickstoffverbindungen. IV.* Substituenteneffekte in 5-Aryl-1,3,4-oxathiazol-2-onen

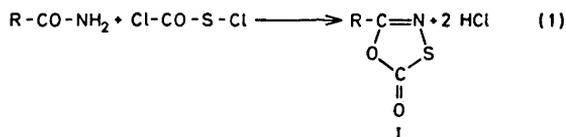
ALEXANDER SENNING und JAKOB SCHMIDT RASMUSSEN

Chemisches Institut der Universität Aarhus, DK-8000 Århus C, Dänemark

Durch Ringschluss der entsprechenden Amide wurden 27 neue 5-Aryl-1,3,4-oxathiazol-2-one *I* und aus diesen durch Substitution weitere 11 neue *I* erhalten. Durch Bestimmung der integralen IR-Carbonylabsorption von *I* ($R = C_6H_5$), der σ -Konstanten des 1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl-Rings und durch halbquantitative Nitrierungsversuche mit repräsentativen *I* wurde der 1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl-Ring als Substituent aromatischer Ringsysteme charakterisiert. In *I* selbst ist er überwiegend als -I, -M zu bezeichnen, während sein Einfluss auf die Stabilisierung des σ -Komplexes der Nitrierung von *I* der eines -I, +M-Substituenten entspricht.

Die 5-Alkyl- bzw. 5-Aryl-1,3,4-oxathiazol-2-one *I* wurden erstmals 1965 unabhängig voneinander von uns¹ und in den Laboratorien der Farnefabriken Bayer² dargestellt. Die bisher erschienene Literatur über diese Verbindungsklasse ist noch wenig umfangreich.¹⁻¹⁰

Die bequemste Synthese von *I* ist zweifellos die aus Carbonsäureamiden und Chlorcarbonylsulfenylchlorid^{2,8-10} (1); andere Synthesewege, die vom Trichlormethansulfenylchlorid ausgehen,^{1,3-5} können damit nur in Sonderfällen konkurrieren.



Besonderes Interesse knüpft sich an folgende Eigenschaften von *I*: die Säurestabilität und Basenlabilität von *I*³ legt ihre Verwendung als Schutz-

* Vorläufige Mitteilung siehe Literaturzitat 6. Teil III siehe Literaturzitat 3.

gruppe für die Amidfunktion nahe, *I* sind eine bequeme Quelle für die 1,3-dipolaren Nitril-*N*-sulfide⁷ und schliesslich ist die Charakterisierung des 1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl-Restes als Elektronendonator bzw. -acceptor ein spektroskopisches bzw. chemisches Problem.⁶

Tabelle 1. Aus Carbonamiden erhaltene 5-substituierte 1,3,4-Oxathiazol-2-one *I*.

Verbindung Nr.	R	Summenformel	Methode	Ausbeute (%) [*]	F: (umkr. aus)	Analysenwerte
<u>I-1</u>	(1-Naphthoxy)-methyl	C ₁₃ H ₉ NO ₃ S	A	38	98-100° (Äthanol)	Gef. C 61,05; H 3,65; N 5,60 Ber. C 60,22; H 3,50; N 5,40
<u>I-2</u>	(2-Naphthoxy)-methyl	C ₁₃ H ₉ NO ₃ S	A	31	84-86° (Äthanol)	Gef. C 60,50; H 3,30; N 5,60 Ber. C 60,22; H 3,50; N 5,40
<u>I-3</u>	2-Hydroxyphenyl	C ₉ H ₆ NO ₃ S	D	51	80-81° (Äthanol)	Gef. C 49,31; H 2,65; N 7,11; S 16,56 Ber. C 49,24; H 2,58; N 7,18; S 16,40
<u>I-4</u>	2-Acetoxyphenyl	C ₁₀ H ₇ NO ₄ S	B	50	70-71° (Äthanol)	Gef. C 50,55; H 3,27; N 5,87 Ber. C 50,61; H 2,98; N 5,90
<u>I-5</u>	2-Methoxyphenyl	C ₉ H ₇ NO ₃ S	B	53	69-70° (Methanol)	Gef. C 51,60; H 3,28; N 6,54; S 15,27 Ber. C 51,68; H 3,37; N 6,70; S 15,30
<u>I-6</u>	3-Methoxyphenyl	C ₉ H ₇ NO ₃ S	B	67	93-94° (Methanol)	Gef. C 51,65; H 3,50; N 6,52; S 15,30 Ber. C 51,68; H 3,37; N 6,70; S 15,30
<u>I-7</u>	4-Methoxyphenyl	C ₉ H ₇ NO ₃ S	B	41	99-101° (Methanol)	Gef. C 51,44; H 3,49; N 6,58 Ber. C 51,68; H 3,37; N 6,70
<u>I-8</u>	2-Fluorphenyl	C ₈ H ₄ FNO ₃ S	B	40	47,5-50° (Äthanol)	Gef. C 48,39; H 2,20; S 16,58 Ber. C 48,77; H 2,05; S 16,26
<u>I-9</u>	3-Fluorphenyl	C ₈ H ₄ FNO ₃ S	B	72	57-58° (Methanol)	Gef. C 48,42; H 2,10; S 17,09 Ber. C 48,77; H 2,05; S 16,26
<u>I-10</u>	4-Fluorphenyl	C ₈ H ₄ FNO ₃ S	B	74	99-101° (Äthanol)	Gef. C 48,13; H 1,90; N 7,05 Ber. C 48,77; H 2,05; N 7,11
<u>I-11</u>	2-Bromphenyl	C ₈ H ₄ BrNO ₃ S	B	48	54-55,5° (Äthanol)	Gef. C 37,91; H 1,52; N 5,32 Ber. C 37,24; H 1,56; N 5,45
<u>I-13</u>	2-Jodphenyl	C ₈ H ₄ JNO ₃ S	B	59	64-65,5° (Methanol)	Gef. C 31,25; H 1,22; N 4,46 Ber. C 31,49; H 1,32; N 4,59
<u>I-14</u>	3-Jodphenyl	C ₈ H ₄ JNO ₃ S	A	38	98-100° (Äthanol)	Gef. J 41,90; S 11,03 Ber. J 41,60; S 10,51
<u>I-15</u>	4-Jodphenyl	C ₈ H ₄ JNO ₃ S	B	48	145-146,5° (Äthanol)	Gef. C 31,62; H 1,39; N 4,55 Ber. C 31,49; H 1,32; N 4,59
<u>I-16</u>	2-Methylphenyl	C ₉ H ₇ NO ₃ S	C	71	ca. 15° (Methanol)	Gef. C 54,98; H 3,81; S 16,71 Ber. C 55,94; H 3,65; S 16,60
<u>I-17</u>	2-(Chlormethyl)-phenyl	C ₉ H ₆ ClNO ₃ S	B	15	69-71,5° (Äthanol)	Gef. C 47,38; H 2,88; N 6,10; Cl 15,23 Ber. C 47,47; H 2,66; N 6,15; Cl 15,57
<u>I-18</u>	3-(Chlormethyl)-phenyl	C ₉ H ₆ ClNO ₃ S	B	69	114-115° (Chloroform/ Äthanol)	Gef. C 47,28; H 2,67; N 6,10; S 14,13 Ber. C 47,47; H 2,66; N 6,15; S 14,08
<u>I-19</u>	4-(Chlormethyl)-phenyl	C ₉ H ₆ ClNO ₃ S	B	57	118-120° (Äthanol)	Gef. C 47,46; H 2,72; N 5,99 Ber. C 47,47; H 2,66; N 6,15
<u>I-20</u>	2-(Dichlormethyl)-phenyl	C ₉ H ₆ Cl ₂ NO ₃ S	B	27	74,5-75,5° (Äthanol)	Gef. C 40,59; H 2,07; N 5,42; S 12,66 Ber. C 41,24; H 1,92; N 5,35; S 12,23
<u>I-21</u>	3-(Dichlormethyl)-phenyl	C ₉ H ₆ Cl ₂ NO ₃ S	B	31	80-84° (Äthanol)	Gef. C 40,85; H 1,99; N 5,31; S 12,30 Ber. C 41,24; H 1,92; N 5,35; S 12,23
<u>I-22</u>	3-(Trichlormethyl)-phenyl	C ₉ H ₅ Cl ₃ NO ₃ S	B	31	60-62° (Äthanol)	Gef. C 36,48; H 1,55; N 4,72; S 10,86 Ber. C 36,44; H 1,36; N 4,72; S 10,82
<u>I-23</u>	4-(Trichlormethyl)-phenyl	C ₉ H ₅ Cl ₃ NO ₃ S	B	42	122-124° (Äthanol)	Gef. C 36,51; H 1,52; N 4,70; S 10,98 Ber. C 36,44; H 1,36; N 4,72; S 10,82
<u>I-24</u>	2-Cyanphenyl	C ₈ H ₄ N ₂ O ₃ S	B	8	166-169° (Zers.) (Acetonitril)	Gef. C 52,80; H 2,15; N 13,47; S 15,77 Ber. C 52,95; H 1,98; N 13,72; S 15,68
<u>I-25</u>	3-Nitro-4-chlorphenyl	C ₈ H ₅ ClN ₂ O ₄ S	B	63	112,5-114° (Äthanol)	Gef. C 36,95; H 1,26; N 10,54 Ber. C 37,15; H 1,17; N 10,83
<u>I-26</u>	2-Thienyl	C ₈ H ₆ NO ₃ S ₂	A	44	82,5-84° (Äthanol)	Gef. C 38,47; H 1,20; N 7,47 Ber. C 38,93; H 1,63; N 7,57
<u>I-27</u>	2-Thiazolyl	C ₆ H ₂ N ₂ O ₃ S ₂	A	41	93-96° (Äthylacetat/ Acetonitril)	Gef. C 32,65; H 1,10; N 15,40 Ber. C 32,26; H 1,08; N 15,04
<u>I-28</u>	5-Methyl-2-thiazolyl	C ₈ H ₄ N ₂ O ₃ S ₂	A	38	110,5-112,5° (Äthanol)	Gef. S 32,29 Ber. S 32,02

* Korrigiert für zurückgewonnenes Carbonsäureamid.

Methode A: nach Literaturzitat.³

Methode B: nach Literaturzitat.³

Methode C: wie B, aber bei Zimmertemperatur (Reaktionsdauer 144 Stunden).

Methode D: wie B, aber bei 40-45° (Reaktionsdauer 144 Stunden).

Tabelle 2. Durch Modifizierung der Seitenkette erhaltene 5-substituierte 1,3,4-Oxathiazol-2-one I.

Verbindung Nr.	R	Summenformel	Ausbeute (%)	F: (umkr. aus)	Analysenwerte
I-29	3-(JCH ₂) ₂ C ₆ H ₄	C ₉ H ₆ JNO ₂ S	87	155,5–156,5° (Äthanol)	Gef. C 34,20; H 1,96; N 4,40 Ber. C 33,85; H 1,90; N 4,39
I-30	4-(JCH ₂) ₂ C ₆ H ₄	C ₉ H ₆ JNO ₂ S	81	132,5–134° (Chloroform/ Methanol)	Gef. C 33,95; H 1,82; N 4,19 Ber. C 33,85; H 1,90; N 4,39
I-31	4-HOOC-C ₆ H ₄	C ₉ H ₆ NO ₄ S	80	220–222° (Zers.)	Gef. C 48,36; H 2,60; N 6,40; S 15,03 Ber. C 48,44; H 2,26; N 6,28; S 14,36
I-32	Cl-4-[⁺ (H ₆ C ₆ N) ₂ CH ₂]- C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S, 0,5 C ₂ H ₅ OH	84	172–176° (Zers.)	Gef. C 53,82; H 4,15; Cl 11,11; Ber. C 54,43; H 4,00; Cl 11,00; Gef. N 8,53; S 9,87 Ber. N 8,70; S 9,95
I-33	4-[C ₂ H ₅ O-CH(OH)]- C ₆ H ₄	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ S	38	120–122°	Gef. C 52,25; H 4,45; N 5,48; S 12,64 Ber. C 52,17; H 4,38; N 5,53; S 12,64

Tabelle 3. Durch Nitrierung erhaltene 5-substituierte 1,3,4-Oxathiazol-2-one I.

Verbindung Nr.	R	Summenformel	Ausbeute (%) ^a	F: (umkr. aus)	Analysenwerte
I-34	2-CH ₃ -5-NO ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₆ N ₂ O ₄ S ₂	34 ^b	89–91,5° (Äthanol)	Gef. C 45,18; H 2,69; N 11,61; S 13,24 Ber. C 45,39; H 2,54; N 11,76; S 13,44
I-35	3-CH ₃ -4-NO ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₆ N ₂ O ₄ S ₂	20 ^c	114,5–116° (Äthanol)	Gef. C 45,61; H 2,65; N 11,59; S 13,42 Ber. C 45,39; H 2,54; N 11,76; S 13,44
I-36	4-CH ₃ -3-NO ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₆ N ₂ O ₄ S ₂	51 ^b	104–106° (Äthanol)	Gef. N 11,47; S 13,41 Ber. N 11,76; S 13,44
I-37	2-F-5-NO ₂ -C ₆ H ₃ ^d	C ₈ H ₃ FN ₂ O ₄ S	64 ^b	133–134° (Chloroform/ Äthanol)	Gef. C 39,58; H 1,32; N 11,40; S 13,52 Ber. C 39,67; H 1,25; N 11,57; S 13,24
I-38	3-F-6-NO ₂ -C ₆ H ₃ ^d	C ₈ H ₃ FN ₂ O ₄ S	78 ^b	78–80° (Chloroform/ Äther)	Gef. C 39,72; H 1,37; N 11,51; S 13,38 Ber. C 39,67; H 1,25; N 11,57; S 13,24
I-39	2-(5-Nitrofuryl)- ^d	C ₆ H ₂ N ₂ O ₆ S	47 ^b	121,5–124° (Äthanol)	Gef. C 33,71; H 0,92; N 12,69 Ber. C 33,66; H 0,94; N 13,09

^a Nicht für zurückgewonnenes Ausgangsmaterial korrigiert. ^b Mit Nitriersäure (0–15°). ^c Mit rauchender Salpetersäure (0°).^d Siehe Schlussbemerkung.

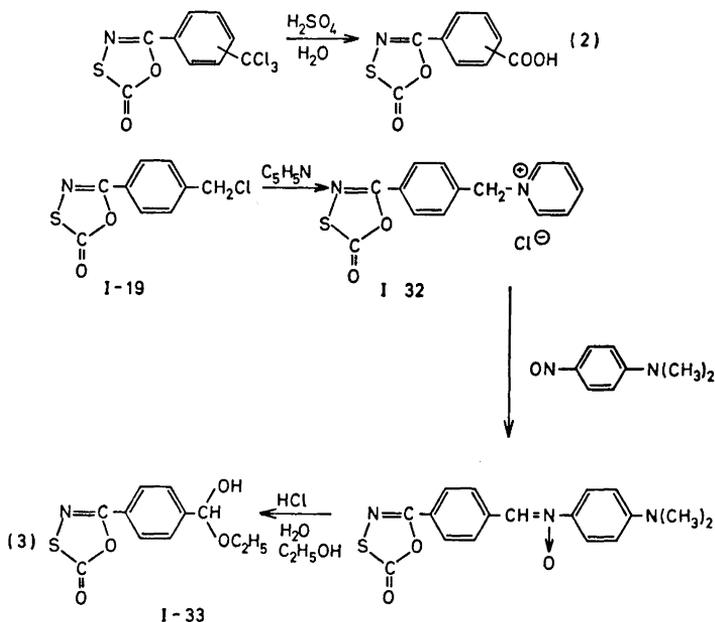
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich vor allem, über die bereits mitgeteilten Befunde⁶ hinausgehend, mit der systematischen Untersuchung der Nitrierung einer Reihe von 5-Aryl-1,3,4-oxathiazol-2-onen *I* (R = Ar). Ausserdem wurde eine Reihe von *I* (R = Ar) durch Modifizierung der Seitenkette am Arylrest in neue *I* überführt.

Darstellung der Ausgangsverbindungen. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, stellten wir 27 neue *I* dar, die zum Teil zur Abrundung unserer Kenntnisse dieser Verbindungsklasse dienen sollten und zum Teil für die weiter unten beschriebenen Untersuchungen benötigt wurden.

Die nach (1) erforderlichen Carbonsäureamide waren durchwegs bekannt. Interessant ist die Darstellung von *I-3* (R = 2-HOC₆H₄), die nach der Standardmethode nicht gelang, aber durch Einhaltung einer niedrigen Reaktions-temperatur und einer langen Reaktionszeit ohne Schutz der Hydroxylfunktion durchgeführt werden konnte. Besondere Probleme bot die Darstellung von *I-16* (R = 2-CH₃C₆H₄). Auch hier war es notwendig, die Umsetzung über lange Zeit bei niedriger Temperatur ablaufen zu lassen. Obwohl das Produkt bei Zimmertemperatur flüssig ist, liess es sich auch im Ölpumpenvakuum nicht unzersetzt destillieren und musste durch Umkristallisation gereinigt werden.

Modifizierung von Seitenketten in I. 5-(3-Methylphenyl)-1,3,4-oxathiazol-2-on lässt sich in Gegenwart von Peroxiden in der Seitenkette mit Sulfurylchlorid chlorieren und mit *N*-Bromsuccinimid bromieren, die Reaktionen sind jedoch langsam und die Trennung der Reaktionsprodukte ist schwierig.

Die 5-(Chlormethyl-phenyl)-1,3,4-oxathiazol-2-one lassen sich in der üblichen Weise mit Natriumjodid in Aceton in die entsprechenden 5-(Jodmethyl-phenyl)-1,3,4-oxathiazol-2-one überführen.



Die 5-(Trichlormethyl-phenyl)-1,3,4-oxathiazol-2-one lassen sich, ohne dass der heterocyclische Ring Schaden nimmt, in saurer Lösung zu den entsprechenden Carbonsäuren hydrolysieren (2).

5-[4-(Chlormethyl)-phenyl]-1,3,4-oxathiazol-2-on *I-19* bildet als typisches Benzylhalogenid mit Urotropin ein stabiles Salz und lässt sich in einer Kröhnke-Synthese¹¹ (3) über das entsprechende Pyridiniumsalz *I-32* und Nitron in den entsprechenden Aldehyd überführen, der allerdings nur als Halbacetal mit Äthanol *I-33* erhalten wurde.

Diese Reaktionen illustrieren deutlich die grosse Stabilität des 1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl-Rings und zeigen den Weg zu zahlreichen neuen, durch Ringschluss von Carbonsäureamiden nicht unmittelbar zugänglichen, *I*.

Die spektralen Eigenschaften der Carbonylgruppe von I. In diesem Zusammenhang war auch ein Vergleich von *I* ($R=C_6H_5$) mit dem isomeren 4-Phenyl-1,3,2-oxathiazolium-5-olat *II* von Interesse, d.h. welches Gewicht eventuelle mesoionische Resonanzformeln von *I* ($R=C_6H_5$) haben (siehe Fig. 1). Nach Gotthardt¹² lässt sich die integrale IR-Absorption der Carbo-

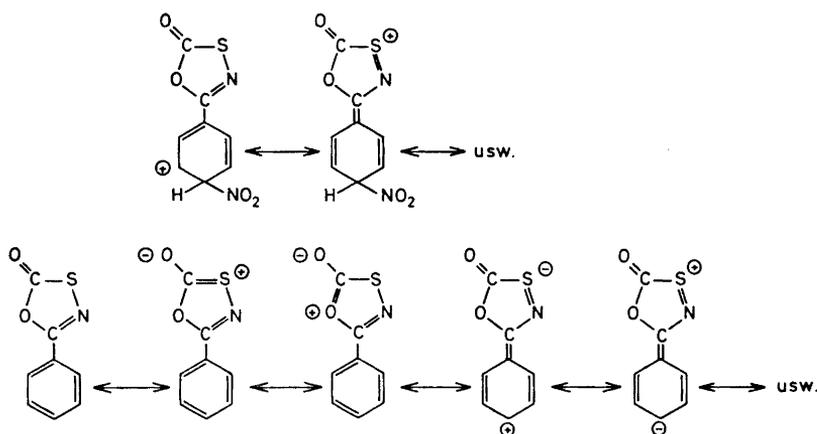
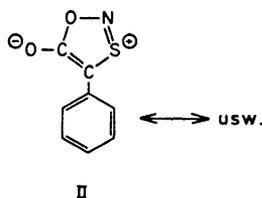


Fig. 1. Resonanzmöglichkeiten im σ -Komplex der Nitrierung von *I* ($R=C_6H_5$) bzw. in *I* ($R=C_6H_5$).

nylgruppe zur Beurteilung des mesoionischen Charakters von *II* heranziehen. Wir führten entsprechende Messungen mit *I* ($R=C_6H_5$) durch¹³ und stellten dabei fest, dass dieses nach dem Kriterium der integralen Absorption in



dieselbe Kategorie fällt wie das mesoionische *II*. Tabelle 4 enthält die entsprechenden Messdaten.

Tabelle 4. Integrale Absorption der infraroten Carbonylschwingungen von *I* ($R = C_6H_5$), *II* und Diisobutylketon.

Verbindung	Intensität A ($CHCl_3$, $1 \text{ mmol}^{-1} \text{ cm}^{-2}$) gemessen ^{13,a}	Literaturwert ¹²
<i>I</i> ($R = C_6H_5$)	18,6; 19,9	—
<i>II</i>	18,8	51
Diisobutylketon	6,3	15–18

^a Diese Messreihe entstand unter identischen Versuchsbedingungen. Der Ursache der Diskrepanz zwischen diesen Werten und den Literaturwerten wurde nicht näher nachgegangen.

Der 1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl-Rest als Substituent. Wie wir bereits mitteilten,⁶ lässt sich der 1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl-Rest NMR-spektroskopisch eindeutig als Elektronenacceptor charakterisieren, was wohl überwiegend auf den $-I$ -Effekt dieses Substituenten zurückzuführen ist. Tabelle 5 enthält u.a. die aus den NMR-Daten von *I* ($R = C_6H_5$) nach der Methode von Hayamizu und Yamamoto¹⁴ bzw. aus den entsprechenden Daten von *I-9* nach Taft *et al.*¹⁵ berechneten σ -Konstanten des 1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl-Restes.

Betrachtet man die durch diesen Heterocyclus verursachte Desaktivierung des Benzolrings gegenüber der elektrophilen Substitution sowie die Isomerenverteilung bei der Nitrierung von *I*, gelangt man zu der Auffassung, dass der

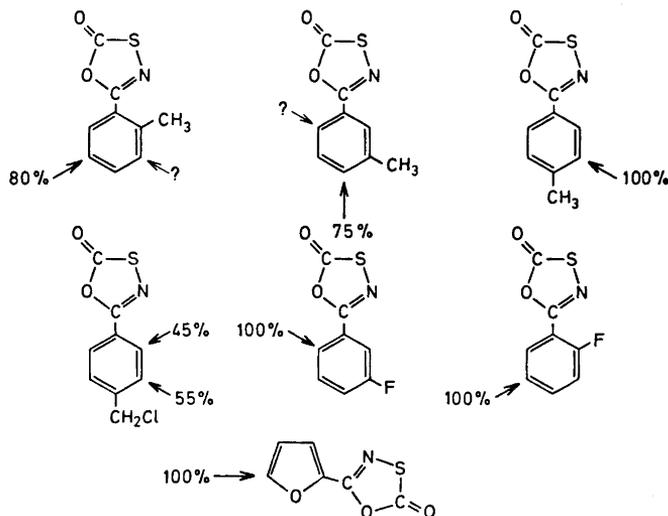
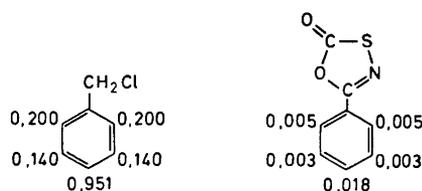


Fig. 2. Die Orientierung bei der Nitrierung von *I* ($R = Ar$) mit Nitriersäure bzw. rauchender Salpetersäure.

Fig. 3. Partielle Geschwindigkeitsfaktoren für die Nitrierung von Benzylchlorid¹⁸ und *I* ($R=C_6H_5$) mit Acetylnitrat in Essigsäureanhydrid bei 25°. Da sich das Isomerenverhältnis bei der Nitrierung mit Acetylnitrat nicht genügend genau bestimmen liess (siehe Versuchsteil), wurde es dem bei der Nitrierung mit Nitriersäure bestimmten⁶ gleichgesetzt.



1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl-Rest zur Kategorie der desaktivierenden, *o-p*-dirigierenden $-I$, $+M$ -Substituenten gehört, zu der man sonst noch die Halogene und die Halogenmethylgruppen rechnet¹⁶⁻¹⁹ (siehe Figur 2 und 3). Die Isomerenverteilung bei der Nitrierung von *I* ($R=C_6H_5$)⁶ ähnelt weitgehend der Isomerenverteilung bei der Nitrierung des Benzylfluorids und des Benzylchlorids.¹⁸ Die Geschwindigkeit der Nitrierung von *I* ($R=C_6H_5$) mit Acetylnitrat in Essigsäureanhydrid bei 25° beträgt 0,0056 (relativ zu Benzol), während der entsprechende Wert für Benzylchlorid 0,302 beträgt.¹⁸ Halbquantitative Nitrierungsversuche mit *I* ($R=CH_3C_6H_4$) und *I* ($R=FC_6H_4$) zeigten, dass in beiden Fällen die *o-p*-dirigierende Wirkung der Methylgruppe bzw. die ganz überwiegend *p*-dirigierende Wirkung des Fluoratoms dominierte, d.h. also, dass, wie üblich, bei Anwesenheit einer aktivierenden und einer desaktivierenden Gruppe die aktivierende Gruppe die Orientierung bestimmt (Figur 2). Besonders aufschlussreich war die Nitrierung von *I-19* in rauchender Salpetersäure bei 10°. Die beiden möglichen Nitroderivate werden im Mengenverhältnis 45:55 gebildet, was wiederum die Ähnlichkeit des 1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl-Restes mit der Chlormethylgruppe illustriert (siehe Figur 2 und 3).

Tabelle 5. Die σ -Konstanten des 1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl-Restes.

σ_R^0	σ_I	σ_m	σ_p	σ_m^+	σ_p^+	Bestimmt nach Methode
0,14	0,44 0,39	0,49	0,64			A ^{14,19} B ¹⁵ C ¹⁷
				0,42	0,29	

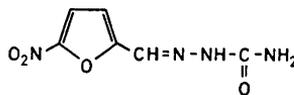
Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, spielt der $+M$ -Effekt des 1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl-Restes für die Stabilisierung von *I* selbst keine Rolle, sondern man kann eher von einem $-M$ -Effekt sprechen. Im σ -Komplex der Nitrierung von *I* tritt der $+M$ -Effekt, zumindest relativ, stärker in den Vordergrund und führt zur beobachteten überwiegenden *o-p*-Orientierung (vgl. Figur 1). Beim Vergleich der σ - mit den σ^+ -Werten der Tabelle 5 erhält man einen quantitativen Eindruck von diesen Zusammenhängen.

Die Bestimmung der Dissoziationskonstante von *I-31* scheiterte an der extremen Schwerlöslichkeit dieser Verbindung.

Es ist bemerkenswert, dass *I-3* und *I-39* trotz ihrer erheblichen strukturellen Ähnlichkeit mit *III* bzw. *IV* keine praktisch verwertbaren therapeutischen Eigenschaften aufweisen.



III



IV

Der Bayer AG, Leverkusen (Deutschland) sind wir für Chemikalienspenden, biologische Prüfungen von *I* und die Aufnahme von NMR-Spektren zu Dank verpflichtet. Herr Dr. J. Eggers, Laboratorium für Chemische Physik der Universität Aarhus, stellte uns freundlicherweise die in Tabelle 4 wiedergegebenen Messergebnisse zur Verfügung.

Herrn Dr. Arne Holm, Chemisches Laboratorium II, H. C. Ørsted-Institut der Universität Kopenhagen, haben wir für die Überlassung einer Probe von *II* zu danken.

Durch eine Verkettung unglücklicher Umstände ging ein Teil unserer Originalunterlagen, darunter eine Reihe von NMR-Spektren, verloren. Die auf diesen Spektren fusssenden Strukturbestimmungen der Verbindungen *I-37*, *I-38* und *I-39* spielen aber im vorliegenden Zusammenhang eine so untergeordnete Rolle, dass wir auf die Rekonstruktion dieses Versuchsmaterials verzichtet haben.

RESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Auf präparative chromatographische Trennungen von *I* musste verzichtet werden, da sie sowohl an Aluminiumoxid als auch an Kieselgel Schwefel abspalten.

Darstellung von I-1 bis I-28. Siehe Tabelle 1.

Darstellung von I-29 bis I-33 (siehe auch Tabelle 2).

5-[3-(Jodmethyl)-phenyl]-1,3,4-oxathiazol-2-on I-29: 2,28 g (0,01 Mol) *I-18* und 15 g Natriumjodid wurden 3 Std. in Aceton gerührt. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand mit 100 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde mit 250 ml Wasser gewaschen, über Calciumsulfat getrocknet und eingedampft.

5-[4-(Jodmethyl)-phenyl]-1,3,4-oxathiazol-2-on I-30: Aus *I-19* wie oben.

4-(1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl)-benzoesäure I-31: 4,0 g (0,013 Mol) *I-23*, 15 ml Wasser und 85 ml konz. Schwefelsäure wurden 3 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 500 g Eis gegossen, die Fällung abfiltriert und mit Wasser und Aceton gewaschen.

Kröhnke-Salz I-32: 13,7 g (0,06 Mol) *I-19*, 12 ml Pyridin und 200 ml Äthanol wurden 3,5 Std. am Rückfluss gekocht. Danach wurden etwa 75 ml Äthanol abdestilliert und der Rest in 800 ml Äther gegossen (bei 0°). Die Fällung wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen.

4-(1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl)-benzaldehydäthylhalbacetal I-33: 14,05 g (0,046 Mol) *I-32* wurden in 600 ml Äthanol gelöst und mit 8,50 g (0,056 Mol) 4-Nitroso-*N,N*-dimethylanilin und 1,84 g (0,046 Mol) Natriumhydroxid versetzt. Nach 5 Std. Rührens bei Zimmertemperatur war die Farbe nach rotbraun umgeschlagen. Das Nitron (15,2 g) wurde durch Verdünnen mit Wasser ausgefällt und mit Wasser und Äther gewaschen. Es schmolz unter Zersetzung bei 162–164° und wurde ohne weitere Reinigung in 400 ml Benzol gelöst und bei Zimmertemperatur 4 Std. mit 200 ml 2 N Salzsäure gerührt. Danach wurde die benzolische Lösung mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und das Halbacetal mit Äther ausgefällt.

Nitrierungsversuche (siehe auch Tabelle 3)

Die Nitrierung von *I* ($R = C_6H_5$) mit Nitriersäure wurde bereits beschrieben.⁶

Nitrierung von I-16: 2,90 g (0,015 Mol) *I-16* wurden bei –10° unter Rühren in 60 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Die Temperatur wurde auf –15° gesenkt und ein Gemisch von 7,5 ml konz. Salpetersäure und 15 ml konz. Schwefelsäure langsam zugesetzt. Nach

insgesamt 45 Min. Rührens bei -15° wurde auf 250 g Eis gegossen. Die klebrige Fällung wurde mit Äther und Chloroform aufgenommen, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser säurefrei gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (3,55 g, 99 %) bestand nach dem NMR-Spektrum aus 80 % A und 20 % B, während *I-16* nicht nachzuweisen war. Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus Chloroform wurden 1,23 g (38 %) A, F: $85,5-90,5^{\circ}$ erhalten. Durch Hydrolyse mit wässrigem Natriumhydroxid liess sich A in das bekannte 2-Methyl-5-nitrobenzamid und die ebenfalls bekannte 2-Methyl-5-nitrobenzoesäure überführen²⁰ und damit als *I-34* identifizieren.

Nitrierung von I (R=3-CH₃C₆H₄): 12,0 g (0,062 Mol) *I (R=3-CH₃C₆H₄)*³ wurden unter Rühren bei 0° langsam in 200 ml rauchende Salpetersäure eingetragen. Nach weiteren 30 Min. wurde die klare Lösung auf Eis gegossen. Die Fällung wurde abfiltriert und mit Wasser säurefrei gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt wog 10,0 g und hatte F: $82-101^{\circ}$. Das NMR-Spektrum des Rohproduktes in CDCl₃ enthielt folgende Methylsignale:

Produkt	δ (ppm)	Integral %	Bemerkungen
A	2,38	15	Ausgangsstoff
B	2,47	5	
C	2,53	8	
D	2,60	3	
E	2,65	64	
F	2,78	5	

Das analysenreine Produkt E wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol erhalten und durch alkalische Hydrolyse zum bekannten 3-Methyl-4-nitrobenzamid und der ebenfalls bekannten 3-Methyl-4-nitrobenzoesäure²¹ als *I-35* identifiziert.

Nitrierung von I (R=4-CH₃C₆H₄): 6,0 g (0,031 Mol) *I (R=4-CH₃C₆H₄)*³ wurden bei 0° in 400 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Bei dieser Temperatur wurde unter Rühren im Laufe von 15 Min. ein Gemisch von 50 ml konz. Salpetersäure und 100 ml konz. Schwefelsäure zugesetzt. Nach weiteren 15 Min. Rührens wurde auf Eis gegossen, die Fällung abfiltriert und mit Wasser säurefrei gewaschen. Es wurden so 4,2 g Rohprodukt, F: $99-105^{\circ}$, erhalten. Dem NMR-Spektrum nach enthielt es nur *I-36*.

Nitrierung von I-8: 2,96 g (0,015 Mol) *I-8* wurden in 60 ml konz. Schwefelsäure gelöst und bei -15° unter Rühren mit einem Gemisch von 7,5 ml konz. Salpetersäure und 15 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Nach insgesamt 40 Min. Rührens bei -15° wurde auf 200 g Eis gegossen. Die Fällung wurde abfiltriert und mit Wasser säurefrei gewaschen. Rohausbeute 3,14 g (64 %). Dem ¹H- und ¹⁹F-NMR-Spektrum nach handelt es sich um *I-37*.

Nitrierung von I-9: Wie oben, nur wurde die Fällung nicht abfiltriert, sondern mit Chloroform aufgenommen. Rohausbeute 78 %. Dem ¹H- und ¹⁹F-NMR-Spektrum nach handelt es sich um *I-38*.

Nitrierung von I-19: 2,6 g (0,011 Mol) *I-19* wurden bei 10° unter Rühren in 50 ml rauchende Salpetersäure eingetragen. Nach insgesamt 30 Min. Rührens wurde auf Eis gegossen, die Fällung mit Chloroform aufgenommen, die organische Phase mit Wasser säurefrei gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterblieb ein Öl, das beim Anreiben mit Äthanol auskristallisierte, F: $80-90^{\circ}$, 0,85 g (28 %). Das NMR-Spektrum in CDCl₃ enthielt drei Methylensignale und zwar bei $\delta=4,63$ ppm (*I-19*, Integral ≈ 0), $\delta=4,72$ ppm (*I (R=2-NO₂-4-(CH₂Cl)-C₆H₃)*, Integral=45) und $\delta=5,03$ ppm (*I (R=3-NO₂-4-(CH₂Cl)-C₆H₃)*, Integral=55). Auf eine präparative Trennung der Isomeren wurde wegen der zu erwartenden Schwierigkeiten verzichtet.

Nitrierung von I (R=2-Furyl): 12,7 g (0,075 Mol) *I (R=2-Furyl)*² wurden in 300 ml konz. Schwefelsäure gelöst und bei -13° unter Rühren mit einem Gemisch von 12,5 ml konz. Salpetersäure und 25 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Nach weiteren 25 Min. Rührens wurde die kräftig gelbe Lösung auf Eis gegossen. Das Nitrierungsprodukt wurde mit Chloroform aufgenommen, die organische Phase mit Wasser säurefrei gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Acetonitril/Wasser und einmal aus Äthanol betrug die Ausbeute 7,5 g (47 %). Dem NMR-Spektrum nach handelte es sich um *I-39*.

Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit der Nitrierung von I (R=C₆H₅): Bei 0° wurden 50 ml (1,19 Mol) 100-proz. stickoxidfreie Salpetersäure *p.a.* in 300 ml frisch destilliertem Essigsäureanhydrid gelöst. Nach Thermostatieren auf 25° wurde rasch eine Lösung von 5,810 g (0,0324 Mol) *I* (R=C₆H₅) in 100 ml Essigsäureanhydrid zugesetzt und das Volumen der Lösung mit Essigsäureanhydrid auf 500 ml gebracht. (Molarität der Salpetersäure 2,48). Alle 6 Min. wurde eine 50-ml-Probe entnommen (insgesamt 8) und in 300 ml Wasser eingegossen. Nach 24-stündigem Stehen (zur Hydrolyse des Essigsäureanhydrids) wurde mit 100 ml Chloroform ausgeschüttelt und die organische Phase zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen wurde der Rückstand gewogen und in 250 ml absolutem Alkohol gelöst. In dieser Lösung wurde die Summe der Nitroverbindungen durch Titrieren mit Titan(III)chlorid-Lösung²³ quantitativ bestimmt. Blindversuche mit den drei Isomeren *I* (R=NO₂C₆H₄)^{2,3} ergaben, dass diese Bestimmung durch die Anwesenheit des 1,3,4-Oxathiazol-2-on-5-yl-Restes nicht gestört wird.

Die Auswertung der Messwerte geschah nach Paul.²⁴

Die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung für Benzol ergab sich zu $28,4 \times 10^{-2}$ sec⁻¹ und die entsprechende Konstante für *I* (R=C₆H₅) zu $0,158 \times 10^{-4}$ sec⁻¹. Damit beträgt die relative Reaktionsgeschwindigkeit 0,056.

Bestimmung der σ -Konstanten aus den chemischen Verschiebungen der Ringprotonen von I (R=C₆H₅) bzw. des Fluoratoms von I-9 (vgl. Tabelle 5): Die Auswertung des auf unendliche Verdünnung extrapolierten NMR-Spektrums von *I* (R=C₆H₅) in CCl₄ nach Hayamizu und Yamamoto¹⁴ führt zu folgenden Ergebnissen: $\delta_o = 7,95$ ppm, $\delta_m = 7,46$ ppm, $\delta_p = 7,54$ ppm, $\delta_{C_6H_5} = 7,26$ ppm. $\sigma_R^\circ = 0,14$, $\sigma_I = 0,44$.

Das ¹⁹F-NMR-Spektrum von *I-9* wurde in C₆D₆ mit C₆F₆ als Hilfsstandard mit einem Varian 100-XL-15-Gerät aufgenommen.

δ_m ergab sich zu $-52,8$ ppm. Rechnet man diesen Wert auf C₆H₅F als Standard um, ergibt sich $\delta_m = -2,2$ ppm und damit $\sigma_I = 0,39$.¹⁵

LITERATUR

1. Senning, A. *Chem. Commun.* **1965** 551.
2. Mühlbauer, E. und Weiss, W. (Farbenfabriken Bayer AG), Belg. Patent 680 644 (1966).
3. Senning, A. und Kelly, P. *Acta Chem. Scand.* **21** (1967) 1871.
4. Badische Anilin- und Soda-Fabrik AG, Belg. Patent 710 988 (1968).
5. Becke, F. und Gnad, J. *Ann.* **726** (1969) 110.
6. Senning, A., Rasmussen, J. S. und Jakobsen, H. J. *Tetrahedron Letters* **1969** 5131.
7. Franz, J. E. und Black, L. L. *Tetrahedron Letters* **1970** 1381.
8. Zumach, G. und Kühle, E. *Angew. Chem.* **82** (1970) 63.
9. Haase, H. J., DDR-Patent 77227 (1970); *Chem. Abstr.* **75** (1971) 88616.
10. Kühle, E. *Synthesis* **1971** 617.
11. Angyal, S. J. *Org. Reactions* **8** (1954) 197.
12. Gotthardt, H. *Chem. Ber.* **105** (1972) 105 und dort zitierte Literatur.
13. Dr. J. Eggers, Chemisches Institut der Universität Aarhus, private Mitteilung.
14. Hayamizu, K. und Yamamoto, O. *J. Mol. Spectrosc.* **29** (1969) 183.
15. Taft, Jr., R. W., Price, E., Lewis, J. C., Andersen, K. K. und Davis, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 709.
16. Norman, R. O. C. und Taylor, R. *Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds*, Elsevier, Amsterdam 1965.
17. Stock, L. M. *Aromatic Substitution Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs 1968.
18. Ingold, C. K., *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca 1953.
19. Hammett, L. P. *Physical Organic Chemistry. Reaction Rates, Equilibria, and Mechanisms*, McGraw, New York 1970.
20. Beilstein IX, H 471, 472, E I 189, E III 2313.
21. Beilstein IX, H 481, E I 192, E II 326, E III 2331.
22. Beilstein IX, H 502, E I 196, E II 334, E III 2359, 2363.
23. Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie II* (1953) 627.
24. Paul, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 5329.

Eingegangen am 22. Januar 1973.