

HEINZ A. STAAB und ALBRECHT MANNSCHECK

Protonenresonanz-Untersuchungen an aromatischen Heterocyclen, II ¹⁾**Isothiazole und Isothiazolium-Ionen**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 9. Oktober 1964)

Protonenresonanz-Spektren einer größeren Anzahl von Isothiazolen und Isothiazolium-Salzen wurden gemessen. Die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten werden im Hinblick auf die Elektronenstruktur der untersuchten Verbindungen diskutiert. — Auf Grund der Protonenresonanz-Spektren konnte bei einigen in ihrer Struktur nicht gesicherten Isothiazolen eine eindeutige Strukturzuordnung getroffen werden.

A. ADAMS und R. SLACK ^{2,3)} stellten 1956 erstmals Isothiazol dar und schrieben ihm aromatische Eigenschaften zu. In der Folge wurde eine Reihe weiterer Synthesemöglichkeiten gefunden ^{4,5)}; unter ihnen hat das Verfahren von F. HÜBENETT und Mitarbb. ⁴⁾ besondere Bedeutung, bei dem Olefine mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen in einer katalytischen Gasreaktion mit Schwefeldioxyd und Ammoniak direkt zu Isothiazolen umgesetzt werden. Dadurch ließ sich eine Vielfalt von Abkömmlingen des neuen Ringsystems darstellen, und es konnte das chemische Verhalten dieser Verbindungsklasse eingehender untersucht werden.

Zum Studium der Bindungsverhältnisse aromatischer Heterocyclen hat sich in den letzten Jahren die magnetische Kernresonanz besonders bewährt ⁶⁾. Diese Methode gab beispielsweise bei Imidazolen ¹⁾, Thiazolen ^{7,8)}, Oxazolinen ⁸⁾ und den zugehörigen Salzen ^{1,7,8)} wertvolle Hinweise auf die Elektronenverteilung im Ring und auf die Beweglichkeit der Ringprotonen. Es lag daher nahe, auch von den Isothiazolen und ihren Kationen die Protonenresonanz-Spektren zu messen, um Hinweise auf die Bindungsverhältnisse — besonders im Zusammenhang mit der Frage der Aromatizität dieser Verbindungen — zu erhalten.

1) I. Mitteil.: A. MANNSCHECK, W. SEITZ und H. A. STAAB, Ber. Bunsenges. physik. Chem. **67**, 470 [1963].

2) Chem. and Ind. **1956**, 1232.

3) J. chem. Soc. [London] **1959**, 3061.

4) Übersicht: F. HÜBENETT, F. H. FLOCK, W. HANSEL, H. HEINZE und HD. HOFMANN, Angew. Chem. **75**, 1189 [1963]; Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 714 [1963].

5) W. R. HATCHARD, J. org. Chemistry **29**, 660, 665 [1964].

6) Übersicht: R. F. M. WHITE in: A. R. KATRITZKY (Editor), Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Bd. II, S. 103, Academic Press, New York und London 1963.

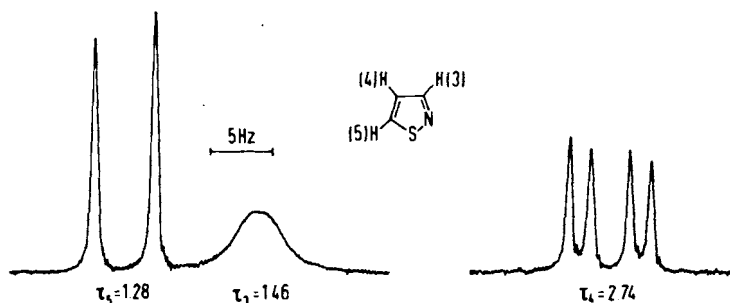
7) a) A. TAURINS und W. G. SCHNEIDER, Canad. J. Chem., **38**, 1237 [1960]; b) B. BAK, J. T. NIELSON, J. RASTRUP-ANDERSEN und M. SCHOTTLÄNDER, Spectrochim. Acta [London] **18**, 741 [1962].

8) a) W. HAFFERL, R. LUNDIN und L. L. INGRAHAM, Biochemistry **2**, 1298 [1963]; b) P. HAAKE und W. B. MILLER, J. Amer. chem. Soc. **85**, 4044 [1963]; c) H. A. STAAB, M.-TH. WU, A. MANNSCHECK und G. SCHWALBACH, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 845.

Darüber hinaus bestand die Möglichkeit, nach Analyse einer größeren Zahl von Isothiazol-Spektren die Ortsbestimmung von Substituenten bei einigen in ihrer Struktur bisher nicht aufgeklärten Isothiazolen⁹⁾ auf Grund der Protonenresonanz-Spektren vorzunehmen. Zu ähnlichen Fragestellungen lieferte die Protonenresonanz bereits Beiträge bei 3(oder 5)-substituierten Pyrazolen¹⁰⁾ und bei 4(oder 5)-substituierten Imidazolen¹¹⁾.

SIGNALZUORDNUNGEN BEI ISOTHIAZOLEN

Das Spektrum des Isothiazols (I) in CCl_4 zeigt drei Signale bei $\tau = 1.28$, $\tau = 1.46$ und $\tau = 2.74$ (Abbild. 1).



Abbild. 1. Protonenresonanzsignale von Isothiazol in CCl_4

Die Absorption bei höchster Feldstärke kann dem Proton in 4-Stellung zugeschrieben werden, weil die Resonanzen der beiden anderen Protonen wegen des Einflusses der benachbarten elektronegativen Heteroatome bei niedrigeren τ -Werten zu erwarten sind, wie es z. B. auch in der Pyrazol-Reihe bekannt ist. Dies wird durch das Spektrum von 4-Methyl-isothiazol bestätigt, dessen Struktur durch seine Synthese aus Isobutylen gesichert ist^{4,12)}; hier fehlt nämlich die Absorption bei höherer Feldstärke (Tab. 1).

Die Zuordnung der Signale des Isothiazols bei $\tau = 1.28$ und $\tau = 1.46$ kann auf Grund der chemischen Verschiebungen nicht getroffen werden. Sie gelingt jedoch eindeutig durch den Vergleich der Kopplungskonstanten des Isothiazols mit denen seines 3- und 5-Methyl-Derivates. Diese beiden Verbindungen entstehen nebeneinander bei der HÜBENETTSchen Synthese^{4,12)}; eines der Isomeren war jedoch von ADAMS und SLACK³⁾ auf einem Wege erhalten worden, der eindeutig nur zum 3-Methyl-isothiazol führen kann. Die in Abbild. 2 und 3 dargestellten Spektren von 3- und 5-Methyl-

⁹⁾ I. c.⁴⁾, S. 1191 bzw. p. 716.

¹⁰⁾ J. A. MOORE und C. L. HABRAKEN, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 1456 [1964]; J. K. WILLIAMS, *J. org. Chemistry* **29**, 1377 [1964].

¹¹⁾ H. A. STAAB und A. MANNSCHECK, *Angew. Chem.* **75**, 300 [1963]; *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 216 [1963]; G. S. REDDY, L. MANDELL und J. H. GOLDSTEIN, *J. chem. Soc. [London]* **1963**, 1414; J.-L. IMBACH und R. JACQUIER, *C. R. hebd. Séances Acad. Sci.* **257**, 2683 [1963].

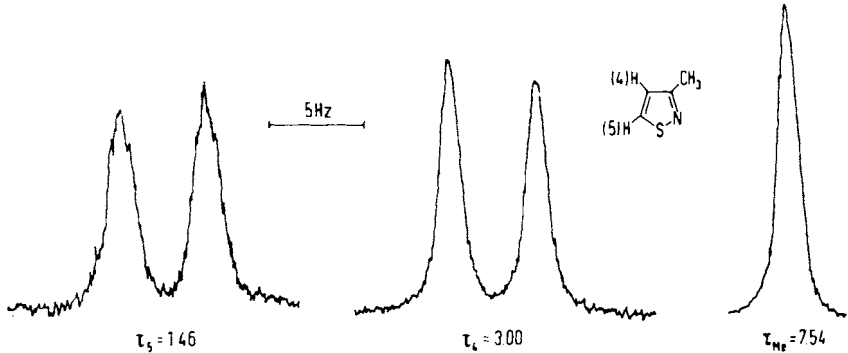
¹²⁾ F. HÜBENETT, F. H. FLOCK und HD. HOFMANN, *Angew. Chem.* **74**, 653 [1962]; *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 508 [1962].

Tab. 1. τ -Werte und Kopplungskonstanten (in Hz) von Isothiazolen *

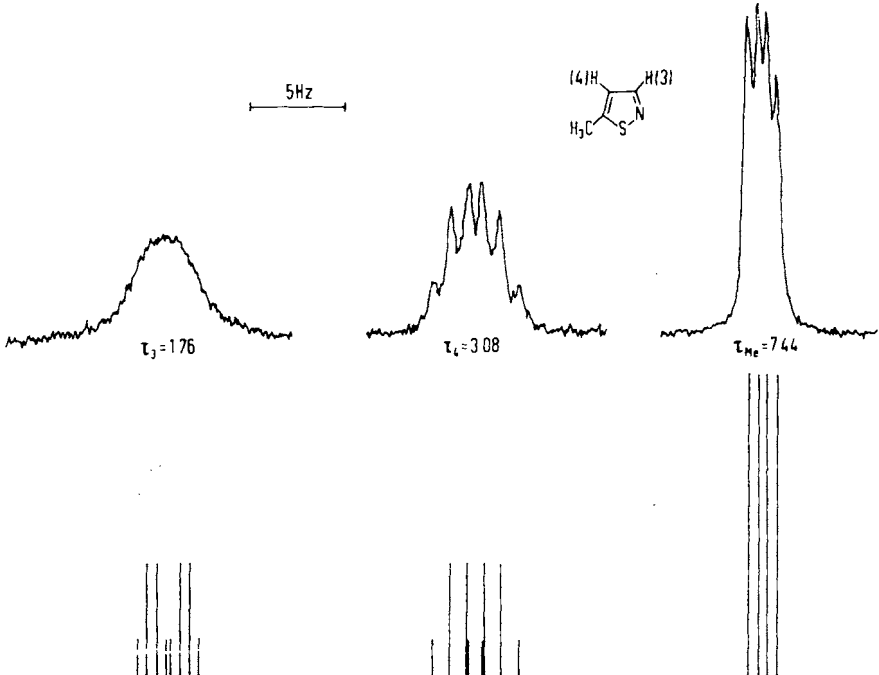
Lösungs- mittel	τ_3	τ_4	τ_5	τ_{Me}	J_{34}	J_{35}	J_{45}	J_{MeX}	J_{MeY}
Isotiazol (I)	1.46 b	2.74	1.28	—	1.7	<0.4	4.7	—	—
3-Methyl-isotiazol	—	3.00	1.46	7.54	—	—	4.6	$J_{Me4} \approx 0.4$	$J_{Me4} < 0.4$
4-Methyl-isotiazol	1.76 b	—	1.79	7.68	—	~0	—	$J_{Me5} \approx 0.9$	$J_{Me5} \approx 0.4$
DMSO	1.54 b	—	1.32	***	—	~0	—	$J_{Me5} \approx 0.9$	$J_{Me3} \approx 0.4$
4-Phenyl-isotiazol	1.46 **)	—	1.34 **)	—	—	~0	—	—	—
4-Nitro-isotiazol	1.02 b	—	0.50	—	—	~0.3	—	—	—
DMSO	0.82 b	—	-0.08	—	—	<0.5	—	—	—
5-Methyl-isotiazol	1.76 b	3.08	—	7.44	1.7	—	—	$J_{Me4} \approx 0.9$	$J_{Me3} \approx 0.5$
5-Phenyl-isotiazol	1.68	***)	—	—	1.8	—	—	—	—
4-Chlor-3-methyl- isotiazol	—	—	1.65	7.54	—	—	—	$J_{Me5} \approx 0.6$	—
4-Brom-3-methyl- isotiazol	—	—	1.58	7.52	—	—	—	$J_{Me5} \approx 0.5$	—
4-Nitro-3-methyl- isotiazol	—	—	0.46	7.26	—	—	—	$J_{Me5} \approx 0.6$	—
3-Methyl-isotiazol- sulfonsäure-(4)	—	—	0.9	7.4	—	—	—	$J_{Me5} \approx 0.5$	—
3-Chlor-4-methyl isotiazol (II)	—	—	1.76	7.72	—	—	—	$J_{Me5} \approx 0.9$	—
DMSO	—	—	1.17	***)	—	—	—	$J_{Me5} \approx 1.0$	—
4-Methyl-isotiazol- sulfonsäure-(5) (III)	1.7	—	—	7.6	—	—	—	—	$J_{Me3} \approx 0.4$
DMSO	1.74 b	—	—	***)	—	—	—	—	—
4-Chlor-5-methyl- isotiazol	1.83	—	—	7.57	—	—	—	—	$J_{Me3} \approx 0.5$
4-Nitro-5-methyl- isotiazol	1.66	—	—	7.12	—	—	—	—	$J_{Me3} \approx 0.4$
5-Methyl-isotiazol- sulfonsäure-(4)	1.4	—	—	7.3	—	—	—	—	—
Bereiche	1.0—1.85	2.7—3.1	0.5—1.8	7.1—7.7	1.7—1.8	0.0—0.4	4.6—4.7	$J_{3-Me5} \approx 0.4—0.6$ $J_{4-Me5} \approx 0.9$ $J_{5-Me4} \approx 0.9$	$J_{3-Me4} < 0.4$ $J_{4-Me3} \approx 0.4$ $J_{5-Me3} \approx 0.4—0.5$

*) DMSO = Dimethylsulfoxid, b = verbreitert, J_{MeX} , J_{MeY} = Kopplungskonstanten der jeweiligen Methylgruppe Me mit den Ringprotonen X und Y.
 **) Zuordnung unsicher (s. Text).
 ***) Signal verdeckt durch andere Absorptionen der Substanz oder des Lösungsmittels.

isothiazol, deren Strukturen also gesichert sind, lassen sich ohne Schwierigkeiten auswerten (Tab. 1) und liefern unter anderem die Kopplungskonstanten $J_{34} = 1.7$ und $J_{45} = 4.6$ Hz. Diese Werte finden sich im Isothiazol-Spektrum (Abbild. 1) wieder: Das Signal bei $\tau = 1.28$ stellt ein Dublett mit $J = 4.7$ Hz dar, das bei $\tau = 2.74$ ein Dublett von Dubletts ($J = 4.7$ und $J = 1.7$ Hz), während die Resonanz bei $\tau = 1.46$ stark verbreitert ist. Daraus folgt eindeutig, daß dem Proton in Stellung 3 das Signal



Abbild. 2. Protonenresonanzsignale von 3-Methyl-isothiazol in CCl_4 .
(Bei dem Signal der Methylgruppe wurde die Amplitude verringert.)



Abbild. 3. Protonenresonanzsignale von 5-Methyl-isothiazol in CCl_4 (oben).
Theoretisches Spektrum mit $J_{34} = 1.7$, $J_{Me4} = 0.9$ und $J_{Me3} = 0.5$ Hz (unten).
(Bei dem Signal der Methylgruppe wurde die Amplitude verringert.)

bei $\tau_3 = 1.46$ und dem Proton in der 5-Position das Signal $\tau_5 = 1.28$ zuzuordnen ist. Auch die später zu behandelnden Kopplungen mit dem NH-Wasserstoffatom in den entsprechenden Kationen (Tab. 2) sind nur mit dieser Zuordnung zu vereinbaren.

Diese Zuordnung wird weiter gestützt durch das Auftreten der Linienverbreiterung bei dem nunmehr der 3-Stellung zugeschriebenen Signal; die Absorption des 5-Protons zeigt dagegen scharfe Linien (Abbild. 1). Die Linienverbreiterung des H(3)-Signals wird ähnlich auch beim 5-Methyl-isothiazol (Abbild. 3) gefunden. Signale von CH-Wasserstoffatomen der Azole werden durch unmittelbare Nachbarschaft von Azol-Stickstoffatomen im allgemeinen im Vergleich zu den anderen aromatischen Protonen verbreitert, wie es für die 2-Stellung von Imidazolen¹⁾ sowie für die 2- und 4-Stellung des Oxazols¹³⁾ und der Thiazole⁷⁾ bekannt ist. Dies kann auf eine Verkürzung der Relaxationszeit des CH-Wasserstoffatoms zurückgeführt werden, die durch das Quadrupolmoment des Stickstoffkerns und die Asymmetrie seiner elektronischen Umgebung zustandekommt¹⁴⁾. In der Tat gehen die Linienbreiten zurück, wenn durch Protonierung des Stickstoffs die Elektronenverteilung in der unmittelbaren Kernumgebung symmetrischer wird, so daß die Kernquadrupolkopplung reduziert ist. Auch bei 4-substituierten Isothiazolen ist die verbreiterte Absorption ebenso wie beim Isothiazol und seinem 5-Methyl-Derivat dem Wasserstoffatom in 3-Stellung zuzuschreiben (siehe Tab. 1); auch in diesen Fällen sind die Kopplungskonstanten für das Kation allein mit dieser Zuordnung verträglich. Nur beim 4-Phenyl-isothiazol wird kein deutlicher Unterschied in der Linienbreite der beiden Signale gefunden, so daß hier τ_3 und τ_5 in Tab. 1 möglicherweise vertauscht werden müssen.

In der letzten Spalte von Tab. 1 sind für die methylsubstituierten Isothiazole die Kopplungskonstanten J_{MeX} und J_{MeY} der jeweiligen Methylwasserstoffatome Me mit den Ringprotonen X und Y angegeben. Die Methylgruppen sind mit den beiden aromatischen Protonen, wie man sieht, verschieden stark gekoppelt. Beim 4-Wasserstoffatom des 5-Methyl-isothiazols führen die Werte $J_{34} = 1.7$ Hz und $J_{Me4} = 0.9$ Hz dazu, daß einige Linien praktisch zusammenfallen. In Abbild. 3 ist daher das zu erwartende Spektrum dem gemessenen gegenübergestellt.

Am Schluß von Tab. 1 sind die Bereiche der chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten an Isothiazolen angegeben. Die Größen der Kopplungsparameter fallen in sehr kleine Bereiche, während die τ -Werte, besonders der Protonen in 3- und 5-Stellung, etwas mehr streuen. Eine eindeutige Unterscheidung der 3- von der 5-Substitution ist also auf Grund der chemischen Verschiebung nicht möglich. Zu solchen Ortsbestimmungen werden deshalb im folgenden Abschnitt die Kopplungskonstanten und die Linienbreiten herangezogen.

ORTSBESTIMMUNG VON SUBSTITUENTEN AM ISOTHAIZOLRING

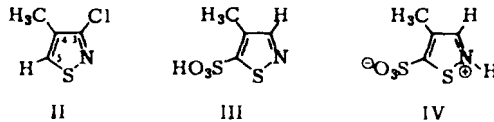
Die Chlorierung von 4-Methyl-isothiazol ergibt 4-Chlormethyl-isothiazol und ein Chlor-4-methyl-isothiazol, bei dem das Chlor entweder in 3-Stellung (II) oder 5-Stellung stehen kann⁴⁾. Das Protonenresonanz-Spektrum dieser Substanz in CCl_4 zeigt ein aromatisches Proton bei $\tau = 1.76$ als 1:3:3:1-Quartett und eine Methylgruppe

¹³⁾ H. A. STAAB und A. MANNSCHRECK, unveröffentlicht.

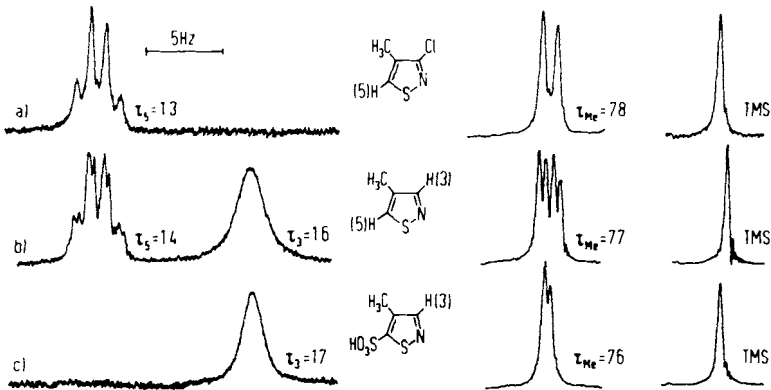
¹⁴⁾ H. STREHLOW, Magnetische Kernresonanz und chemische Struktur, S. 62, Verlag D. Steinkopff, Darmstadt 1962.

als Dublett bei $\tau = 7.72$; die Kopplungskonstante beträgt 0.9 Hz. Alle Linien sind ebenso breit wie die des internen Standards Tetramethylsilan. Ähnliche Ergebnisse erhält man in Aceton- d_6/D_2O 10:1 (Abbild. 4a).

Die Sulfonierung des 4-Methyl-isothiazols liefert eine 4-Methyl-isothiazol-sulfonsäure, bei der ebenfalls der Ort der Substitution nicht völlig gesichert ist (z. B. III)⁴⁾. Ihr Spektrum in D_2O zeigt das nicht aufgespaltene Signal eines Ringprotons bei $\tau = 1.7$ und das einer Methylgruppe bei $\tau = 7.6$ mit einer Aufspaltung von etwa 0.4 Hz. In Aceton- d_6/D_2O wurde die Signalbreite des aromatischen Protons zu 1.6 Hz, die des Tetramethylsilans zu 0.4 Hz bestimmt (Abbild. 4c).



Zur Entscheidung beider Strukturprobleme muß das Spektrum des 4-Methyl-isothiazols herangezogen werden. Seine Methylgruppe ergibt zwei schwache Aufspaltungen von 0.9 und etwa 0.4 Hz. Das Wasserstoffatom in 3-Stellung zeigt eine verbreiterte Resonanz, dasjenige in 5-Position stellt ein 1:3:3:1-Quartett mit $J_{Me5} = 0.9$ Hz dar. Die Methylgruppe ist also mit H(5) stärker (0.9 Hz) gekoppelt als mit H(3) (0.4 Hz). Die Halbwertsbreiten betragen in Aceton- d_6/D_2O 2.0 Hz für die Absorption des 3-Protons, 0.7 Hz für die einzelnen Linien des 5-Protons und 0.4 Hz für Tetramethylsilan. (In der Halbwertsbreite der Linien des 5-Protons ist die sehr schwache, in Abbild. 4b erkennbare Kopplung zwischen H(3) und H(5) enthalten.)



Abbild. 4. Protonenresonanzsignale von
 a) dem Chlorierungsprodukt von 4-Methyl-isothiazol b) 4-Methyl-isothiazol
 c) dem Sulfonierungsprodukt von 4-Methyl-isothiazol. Spektren in Aceton- d_6/D_2O 10:1

Die Sulfonsäure zeigt also eine kleine Kopplung des Ringprotons mit der Methylgruppe (0.4 Hz) und ein breites Aromaten-Signal. Diese Beobachtungen stimmen mit dem 3-Proton des 4-Methyl-isothiazols überein, so daß der Sulfonsäure die Struktur III (4-Methyl-isothiazol-5-sulfonsäure) zukommt. Umgekehrt ist in der Chlorverbindung das aromatische Proton stärker (0.9 Hz) an die Methylgruppe gekoppelt und zeigt keine

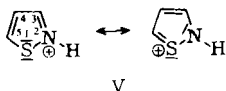
Linienverbreiterung. Dieselben Verhältnisse zeigt das Wasserstoffatom in 5-Stellung des 4-Methyl-isothiazols; daher muß es sich um das 3-Chlor-4-methyl-isothiazol (II) handeln.

Es bestand die Möglichkeit, daß die untersuchte Sulfonsäure in Lösung als Zwitter-Ion IV vorliegt. Dies konnte den Vergleich mit anderen Isothiazolen verfälschen. Um dies zu umgehen, wurde außerdem das Natriumsalz untersucht, d. h. die Säure wurde in Methanol aufgenommen, in dem man vorher eine kleine Menge Natrium aufgelöst hatte. 4-Methyl-isothiazol wurde unter denselben Bedingungen untersucht. Die Ergebnisse stimmen mit den oben beschriebenen überein.

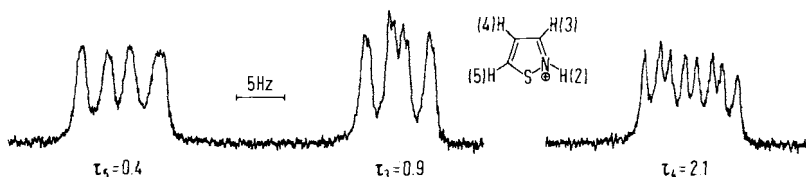
Aus den Spektren von 4-Nitro-3-methyl- und 4-Nitro-5-methyl-isothiazol sowie von den 4-Sulfonsäuren des 3- und des 5-Methyl-isothiazols (Tab. 1) geht eindeutig hervor, daß die angenommenen⁴⁾ Strukturen richtig sind. Die bei höchster Feldstärke liegende Resonanz des 4-Protons ist nämlich verschwunden. Isothiazole werden also in 4-Stellung nitriert und sulfoniert, wenn diese Position frei ist. Auch die Strukturen aller übrigen in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen sind mit unseren Messungen vereinbar.

ISOTHAZOLIUM-IONEN

Der Übergang von den freien zu den *N*-protonierten Azolen ist mit charakteristischen Änderungen der chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten verbunden, die bei Oxazolen^{8b,8c)}, Thiazolen^{7b,8b,8c)}, Imidazolen¹⁾, Pyrazolen¹³⁾ und Triazolen¹³⁾ bekannt sind. Leider stieß die Reindarstellung der Isothiazoliumchloride auf Schwierigkeiten, weil sie außerordentlich hygroskopisch sind. In 2*n* äthanolischer H₂SO₄ beobachteten wir keine Änderung des Isothiazol-Spektrums; offensichtlich wird Isothiazol in dieser Lösung nicht oder nur unvollständig protoniert. In konz. Schwefelsäure lösen sich die Isothiazole — im Gegensatz zu Thiophen¹⁵⁾ — ohne merkliche Zersetzung; die Sulfonierung erfolgt erst bei Gegenwart von überschüssigem Schwefeltrioxyd⁴⁾. Es ist anzunehmen, daß die Isothiazole in konz. Schwefelsäure am Stickstoff monoprotiniert vorliegen:



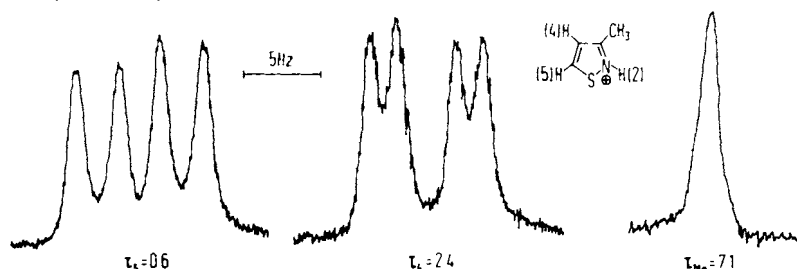
Die Spektren in H₂SO₄ entsprechen dieser Annahme. Der Austausch des NH-Protons mit dem Lösungsmittel ist in dem sauren Medium so langsam, daß man



Abbild. 5. Protonenresonanzsignale von Isothiazol in konz. Schwefelsäure

¹⁵⁾ H. D. HARTOUGH, Thiophene and Its Derivatives, in: A. WEISSBERGER (Editor), The Chemistry of Heterocyclic Compounds, S. 165, Interscience Publishers, New York 1952.

die NH-Resonanz bei $\tau_2 = -2.1$ bis -2.8 getrennt vom Schwefelsäure-Signal beobachtet und NH-CH-Kopplungen mit den Konstanten J_{23} , J_{24} und J_{25} sichtbar werden (Abbild. 5, 6 und 7).



Abbild. 6. Protonenresonanzsignale von 3-Methyl-isothiazol in konz. Schwefelsäure. (Bei dem Signal der Methylgruppe wurde die Amplitude erniedrigt.)

Tab. 2. τ -Werte und Kopplungskonstanten (in Hz) von Isothiazolium-Ionen in konz. Schwefelsäure

	τ_2	τ_3	τ_4	τ_5	τ_{Me}	J_{23}	J_{24}	J_{25}	J_{34}	J_{35}	J_{45}
Isothiazol	-2.8	0.9	2.1	0.4	—	4.1	1.6	2.8	2.7	~0.6	5.6
3-Methyl-isothiazol	-2.2	—	2.4	0.6	7.1*)	—	1.7	2.8	—	—	5.6
4-Methyl-isothiazol	-2.4	1.1	—	0.8	7.4**)	4.2	—	3.1	—	~0.8	—
4-Phenyl-isothiazol	-2.7	1.1	—	0.8	—	4.2	—	2.6	—	~0.3	—
4-Nitro-isothiazol	—	0.4	—	-0.3	—	—	—	—	—	~0.7	—
5-Methyl-isothiazol	-2.1	1.1	2.4	—	7.0***)	4.3	1.8	—	2.7	—	—
5-Phenyl-isothiazol	-2.4	1.3	****)	—	—	4.2	—	—	3.0	—	—
4-Chlor-3-methyl-isothiazol	-2.1	—	—	1.0	7.3	—	—	3.2	—	—	—
4-Brom-3-methyl-isothiazol	-2.1	—	—	0.9	7.2	—	—	—	—	—	—
4-Nitro-3-methyl-isothiazol	-2.4	—	—	0.0	7.0	—	—	—	—	—	—
3-Methyl-isothiazol-sulfonsäure-(4)	-2.4	—	—	0.4	7.1	—	—	~2.4	—	—	—
3-Chlor-4-methyl-isothiazol	-2.4	—	—	0.9	7.6	—	—	—	—	—	—
4-Methyl-isothiazol-sulfonsäure-(5)	-2.5	1.3	—	—	7.5	—	—	—	—	—	—
4-Chlor-5-methyl-isothiazol	-2.1	1.3	—	—	7.3	~4.0	—	—	—	—	—
4-Nitro-5-methyl-isothiazol	—	0.7	—	—	6.9	—	—	—	—	—	—
5-Methyl-isothiazol-sulfonsäure-(4)	-2.4	1.3	—	—	7.1	—	—	—	—	—	—
Bereiche	-2.1	0.4	2.1	-0.3	6.9	4.0	1.6	2.4	2.7	0.3	5.6
	bis	bis	bis	bis	bis	bis	bis	bis	bis	bis	
	-2.8	1.3	2.4	1.0	7.6	4.3	1.8	3.2	3.0	0.8	

Kopplungskonstanten der jeweiligen Methylgruppen Me mit den Ringprotonen 3, 4 oder 5:

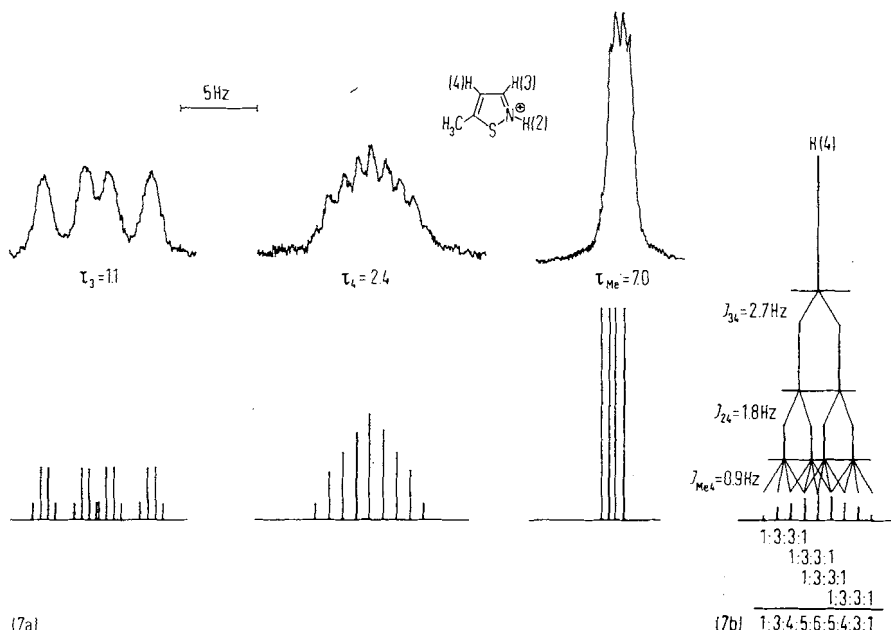
*) $J_{Me5} \approx 0$, $J_{Me4} \approx 0$. **) $J_{Me5} = 0.8$, $J_{Me3} \approx 0.6$. ***) $J_{Me4} \approx 0.9$, $J_{Me3} \approx 0.5$. ****) Signal verdeckt durch Phenyl-Protonen.

Diese Erscheinungen fanden wir schon früher bei Imidazolen^{1,16)}, Pyrazolen¹⁶⁾, Oxazolen¹³⁾, Thiazolen¹³⁾ und Pyridinen¹⁷⁾. Bei Erhöhung der Konzentration an Iso-

16) H. A. STAAB und A. MANNSCHRECK, Tetrahedron Letters [London] 1962, 913.

17) A. MANNSCHRECK, unveröffentlicht.

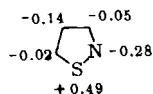
thiazol stieg die Austauschgeschwindigkeit des NH-Protons an, so daß die Auswertung der Spektren (Tab. 2) erleichtert wurde. Dieselben Vereinfachungen fanden wir bei Verwendung von D_2SO_4 . Auf diese Weise erhielten wir beispielsweise die Kopplungskonstanten J_{34} , J_{Me4} und J_{Me3} des 5-Methyl-isothiazols, die dann das Spektrum in H_2SO_4 ausgezeichnet erklärten (Abbild. 7). In einigen Fällen benutzten wir außerdem CF_3CO_2H als Lösungsmittel. Hier werden Protonen schnell ausgetauscht, so daß man keine Kopplungen mit dem NH-Wasserstoffatom beobachtet. Darüber hinaus stimmen jedoch die τ -Werte und Kopplungskonstanten mit den in Schwefelsäure gefundenen gut überein.



Abbild. 7. a) Protonenresonanzsignale von 5-Methyl-isothiazol in konz. Schwefelsäure (oben). Theoretisches Spektrum mit $J_{23} = 4.3$, $J_{24} = 1.8$, $J_{34} = 2.7$, $J_{Me4} = 0.9$ und $J_{Me3} = 0.5$ Hz (unten). (Bei dem Signal der Methylgruppe wurde die Amplitude erniedrigt.) b) Aufspaltungsschema für H(4), gegenüber Abbild. 7a) auf $1/4$ verkleinerte Intensitäten

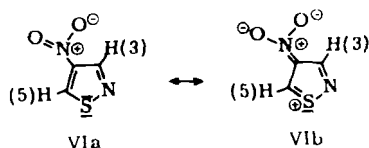
DISKUSSION DER CHEMISCHEN VERSCHIEBUNGEN UND DER KOPPLUNGSKONSTANTEN

ADAMS und SLACK³⁾ geben für das Isothiazol die folgenden nach der MO-Methode berechneten Ladungsdichten an:



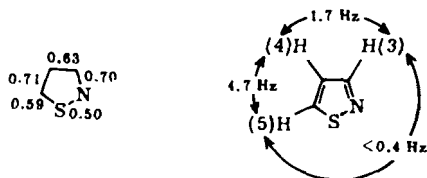
Die τ -Werte des unsubstituierten Isothiazols stimmen mit diesen Werten qualitativ befriedigend überein. Auf Grund der hohen Elektronendichte in 4-Stellung werden die Isothiazole dort elektrophil substituiert, wenn die Reaktionen auch, wie beim Pyridin, gegenüber Benzol erschwert sind⁴⁾. Für die substituierten Verbindungen

liegen leider keine Elektronendichte-Berechnungen vor^{*)}. Während die chemischen Verschiebungen des 4-Nitro-isothiazols sowie des 4-Methyl-isothiazols in Dimethylsulfoxyd der Abstufung der Elektronendichten entsprechen (d. h. $\tau_3 > \tau_5$), fanden wir in CCl_4 beim 4-Methyl-isothiazol $\tau_3 = 1.76$ und $\tau_5 = 1.79$. Die beiden Protonen unterliegen also verschiedenartigen Solvatations-Einflüssen. Bei den τ -Werten des 4-Nitro-isothiazols fällt außerdem auf, daß das 5-Proton bei besonders niedriger Feldstärke absorbiert. Ähnliche Verhältnisse findet man auch bei den Isothiazol-sulfonsäuren-(4) (Tab. 1). Der verhältnismäßig große Bereich für τ_5 der Isothiazole (0.5 bis 1.8) geht auf diese Erscheinung zurück. Sie kann durch folgende Mesomerie erklärt werden, durch die es über die positive Partialladung zu einer Erhöhung der Elektronegativität des Schwefels kommt:

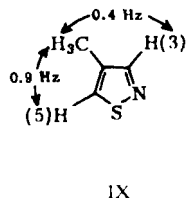
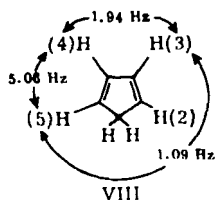
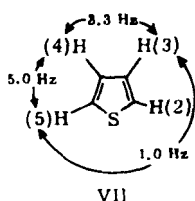


Durch das stark polare Lösungsmittel Dimethylsulfoxyd wird VI b begünstigt, so daß das Signal von H(5) bis zu $\tau_5 = -0.08$ verschoben wird.

Die Spin-Kopplungen der Isothiazolprotonen können mit den π -Bindungsordnungen von ADAMS und SLACK³⁾



in Verbindung gebracht werden: J_{34} ist wesentlich kleiner als J_{45} , weil die Bindung zwischen C-4 und C-5 mehr Doppelbindungs-Charakter aufweist. Ähnliche Beziehungen findet man z. B. für die Verhältnisse an Thiophenen, deren Konstanten besonders von R. A. HOFFMAN und S. GRONOWITZ¹⁸⁾ gemessen wurden (VII), und am Cyclopentadien¹⁹⁾, dessen Doppelbindungen noch mehr lokalisiert sind (VIII).



^{*)} *Anm. b. d. Korr.* (16. 1. 65): Inzwischen wurden von Herrn Dr. G. EGG, Heidelberg, für einige der von uns untersuchten Verbindungen Elektronendichte-Berechnungen durchgeführt, die mit unseren Messungen gut übereinstimmen.

¹⁸⁾ *Ark. Kemi* 15, 45 [1959]; 16, 563 [1960].

¹⁹⁾ S. L. MANATT und D. D. ELLEMAN, persönliche Mittel.

Auch die Kopplungen von Methylgruppen mit benachbarten Ringprotonen ($^4J_{\text{MeX}}$, d. h. über vier Bindungen hinweg) hängen wie beim Thiophen¹⁸⁾ mit dem Doppelbindungs-Charakter zusammen (z. B. IX). Im 3-Methyl-isothiazol wurde mit $^5J_{\text{Me5}} \approx 0.4$ Hz wie im 5-Methyl-isothiazol mit $^5J_{\text{Me3}} = 0.5$ Hz eine weittragende Kopplung von erstaunlicher Größe beobachtet. Dies führt für das 3-Methyl-Derivat dazu, daß die Kopplung über fünf Bindungen hinweg wirksamer ist als über vier Bindungen: $^5J_{\text{Me5}} \approx 0.4$ Hz, $^4J_{\text{Me4}} < 0.4$ Hz. Die Deutung des Auftretens solch weittragender Kopplungen ist gegenwärtig noch nicht möglich²⁰⁾.

Die Kopplungskonstanten für die Kopplung zwischen den drei Ringprotonen sind im Kation durchweg größer als in den unprotonierten Verbindungen; ähnliche Befunde liegen bei Thiazolen^{7b)}, Imidazolen¹⁾ und Pyridinen¹⁷⁾ vor.

Der Firma HANS J. ZIMMER, VERFAHRENSTECHNIK, Frankfurt am Main, insbesondere Herrn Dr. F. HÜBENETT, danken wir aufrichtig für die überlassenen Isothiazole. Bei der Messung der Spektren halfen Frau J. KNAPP und Herr W. SEITZ mit, denen wir ebenfalls herzlich danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Spektren wurden mit dem Protonenresonanz-Spektrometer A 60 der Firma Varian Associates, Palo Alto, Californien, bei einer Frequenz von 60 MHz aufgenommen.

Die Lösungen in organischen Lösungsmitteln enthielten eine geringe Menge (unter 1%) Tetramethylsilan als Standardsubstanz. Die so bestimmten τ -Werte sind auf ± 0.04 genau (Sweep Width 1000 Hz). Die Kopplungskonstanten sind mit einem Fehler von ± 0.1 Hz behaftet (Sweep Width 50 Hz). Die Spektren in konz. Schwefelsäure und in D_2O wurden standardisiert, indem man sofort nach der Messung des Diagramms die Absorption einer 5-proz. Lösung von Tetramethylsilan in CCl_4 registrierte.

Linienverbreiterungen sowie Kopplungskonstanten unter 1 Hz wurden durch Vergleich mit dem Signal einer internen Standardsubstanz gesichert. Als solche diente in den D_2O -Lösungen Dioxan. Sofort nach dem Vergrößern einer Absorption stellte man ohne Änderung der Schaltung des Spektrometers die Symmetrie und die Halbwertsbreite des Standardsignals fest. Diese Linienbreiten betragen 0.4 bis 0.8 Hz in organischen Lösungsmitteln und 0.5 bis 1.2 Hz in D_2O .

Alle verwendeten Verbindungen sind beschrieben²⁻⁴⁾. Ihre Reinheit wurde mit Hilfe der Protonenresonanz-Spektren und soweit möglich durch den Schmelzpunkt überprüft. Isothiazol und seine drei Methylderivate, die für die Zuordnungen besonders wichtig waren, wurden destilliert und gaschromatographisch analysiert. Siedepunkte und Brechungsindices stimmten mit den Angaben der Literatur überein.

²⁰⁾ Vgl. hierzu: C. N. BANWELL und N. SHEPPARD, *Discuss. Faraday Soc.* **34**, 115 [1962]; S. STERNHELL, *Rev. pure appl. Chem.* **14**, 15 [1964].