

temperatur) wurde das Gemisch in 15 ml Eiswasser gegossen, der Niederschlag nach 3 Std. abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und zweimal aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 26,2 mg **1 a** Schmp. 140°. $C_{11}H_{10}O_5$, UV: λ_{\max} . Methanol = 255 nm ($\epsilon = 16580$). Im IR ist die Chelatbande verschwunden, Absorption im C=O-Valenzschwingungsbereich: 1600 cm^{-1} (m), 1718 (sh), 1729 (sh), 1732 (s), 1740 (s), 1750 (s), 1775 (s) und im „fingerprint“-Bereich 2 Banden bei 839 cm^{-1} (m) und 848 cm^{-1} (s), (tetrasubstituierter Aromat).

Methylderivat von 1 (5,7-Dimethoxyphthalid): 30 mg **1** wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit ca. 10 ml ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 4 Std. wurde das Lösungsmittel am Vakuumverdampfer abgezogen und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 28,2 mg **1 b** Schmp. 151°, $C_{10}H_{10}O_4$ (m/e = 194), UV: λ_{\max} . Methanol = 256 nm ($\epsilon = 15000$) und 289,5 nm ($\epsilon = 4740$). Im IR ist die Chelatbande verschwunden. Absorption im C=O-Valenzschwingungsbereich: 1698w, 1732s, 1742s, 1748s, 1750sh, 1786 w. Die Bande für 1,2,3,5 tetrasubstituierten Aromaten liegt bei 834 cm^{-1} (theoretischer Wert: 840–860 cm^{-1}). Im NMR finden wir zwei OCH₃-Gruppen (6,14 ppm [τ], Singulett 6 H), eine isolierte CH₂-Gruppe (4,83 ppm [τ], Singulett 2 H) und 2 aromatische Protonen (3,4 ppm [τ], Multiplett 2 H).

Verbindung 2: 5,7-Dimethoxyphthalid. Alle Werte stimmen mit denen des Methylderivates von **1** überein.

Anschrift: Prof. Dr. R. Hänsel, 1 Berlin 33 (Dahlem), Schweinfurthstr. 82

[Ph 904]

I. Simiti, Doina Ghiran und I. Schwartz

Die Bromierung einiger 2-Anilino-5-aryl-1,3,4-oxadiazole

Heterocyclische Verbindungen. 14. Mitt.

Aus der Fakultät für Pharmazie des Institutes für Medizin und Pharmazie, Cluj (Rumänien)
(Eingegangen am 25. Juni 1970)

Es wurden 2-Anilino-5-aryl-1,3,4-oxadiazole in Essigsäure bromiert, wobei nur ein Bromatom in Para-Stellung zur aromatischen Aminogruppe eingeführt werden konnte. Die an dieser N-Gruppe acetylierten Verbindungen widerstanden der Bromierung. Daraus wird geschlossen, daß der 5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-Rest elektronenziehenden Charakter hat.

Für die einzelnen Verbindungen wurde die Reaktionsgeschwindigkeit der Bromierung errechnet.

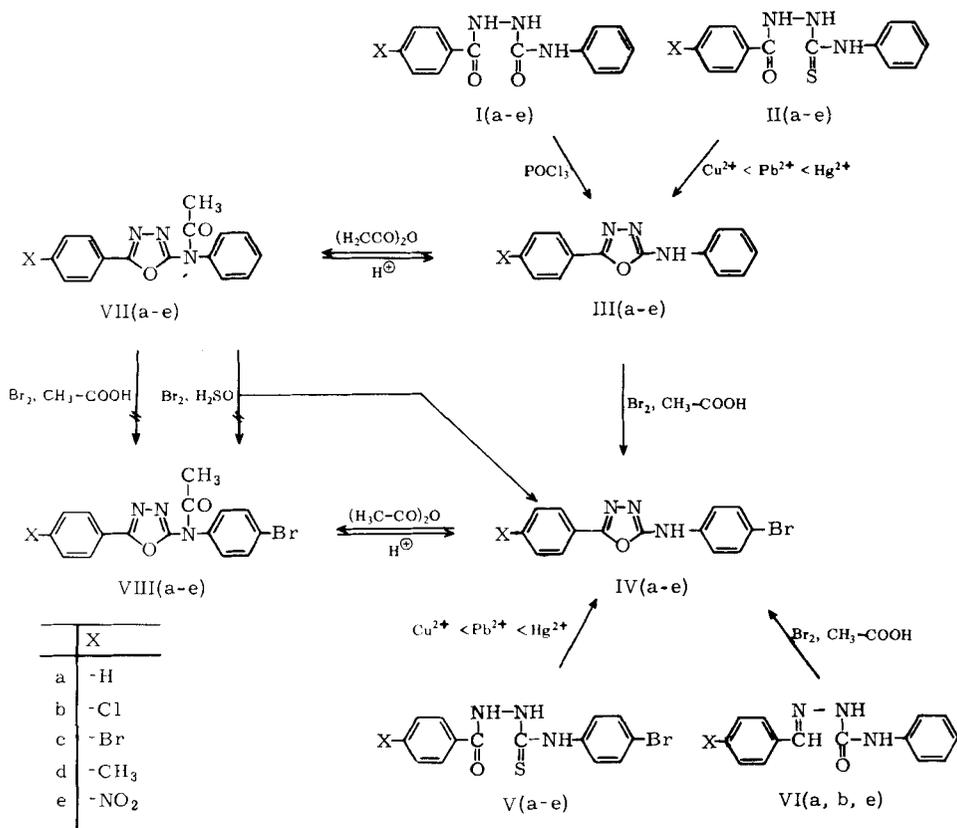
Bromination of Some 2-Anilino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles

2-Anilino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles were brominated in acetic acid. Only one atom of bromine in para position to the aromatic amino group could be introduced. The acetylated compounds on this N-group resisted bromination. Therefore it was concluded that the 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole group has an electron drawing effect.

For the single compounds the reaction velocity of bromination was determined.

In einer früheren Arbeit¹⁾ befaßten wir uns mit der Nitrierung und Halogenierung des 2-Anilino-5-methyl-1,3,4-thiadiazols, wobei der elektronenziehende Charakter des 1,3,4-Thiadiazolrings bestätigt wurde²⁾. Ausgehend von der Analogie, die zwischen dem 1,3,4-Thiadiazolring und dem 1,3,4-Oxadiazolring besteht, haben wir uns nun das Studium der Halogenierung einiger 2-Anilino-5-aryl-1,3,4-oxadiazole (III) vorgenommen.

Die Verbindungen III wurden nach der klassischen Methode aus 1-Aroyl-4-phenyl-semicarbaziden (I) mit POCl_3 ³⁾⁴⁾ oder aus 1-Aroyl-4-phenyl-thiosemicarbaziden (II) mit schwefelentziehenden Verbindungen⁵⁾⁶⁾ dargestellt. Hier erwies sich Hg-Acetat



1 I. Simiti, Lidia Proinov und H. Demian, Rev. Roumaine Chim. 14, 1285 (1969).

2 M. Ohta, R. Hagiwara und Y. Mizushima, J. pharmac. Soc. Japan 73, 701 (1953).

3 H. Gehlen und K. Möckel, Liebigs Ann. Chem. 660, 144 (1962).

4 G. Blankenstein und K. Möckel, Z. Chem. 3, 69 (1962).

5 R. Stolle und E. Gaertner, J. prakt. Chem. 132, 209 (1932).

6 Al. Silberg, N. Cosma, Stud. cerc. de chim. R. P. R. (fil. Cluj) 10, 151 (1959)

in Essigsäure als das geeignetste Reagens; die Wirksamkeit nahm vom Quecksilber über Blei zum Kupfer ab.

Wurden die Verbindungen III einer Bromierung in Essigsäure unterzogen, so wurde unabhängig von der Menge des verwendeten Broms und der Bromierungsdauer nur ein Bromatom (IV) eingeführt. Bromierung in H_2SO_4 führte zum gleichen Ergebnis.

Wie erwartet wird das Bromatom in para-Stellung zur Aminogruppe eingeführt. Der Beweis hierfür wurde durch die Ringbildung der 1-Aroyl-4-[(p)-brom-phenyl]-thiosemicarbazide (V) unter dem Einfluß von Quecksilberacetat erbracht. Identische Verbindungen IV wurden auch mit Brom in Essigsäure mit wasserfreiem Natriumacetat⁷⁾⁸⁾ aus den Semicarbazonen VI erhalten. Die Ringbildung findet hier gleichzeitig mit der Bromierung statt. 5-Aryl-2-[(p)-brom-anilino]-1,3,4-oxadiazole (IV) sind also leicht darzustellen.

Die N-Acetyl-Derivate VII konnten in Essigsäure nicht bromiert werden. In konz. H_2SO_4 fand gleichzeitig mit der Bromierung Entacylierung statt, wobei die Verbindungen IV erhalten werden.

Die IR- und UV-Spektren einiger Beispiele sind in der Tabelle 1 charakterisiert.

Tabelle 1		IR		UV
Nr.	Verbindung	Zuordnung	Frequenz cm^{-1}	λ_{max} nm
III a	2-Anilino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	C=C (C=N) NH	1600; 1615 3250	296, 246 226
IV a	2-(p-Bromanilino)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	C=C (C=N) NH	1575; 1620 3275	291, 255
VII a	2-(N-Acetylanilino)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	C=C (C=N) NH C=O	1573; 1600 — 1725	296, 246 — 225
VIII a	2-(N-Acetyl-p-bromanilino)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol	C=C (C=N) NH C=O	1570; 1593 — 1720	285; 256 224–26

Die UV-Spektren wurden mit einem Spektrophotometer V. S. U.-2-Zeiss Jena in methanol. Lösung registriert, die IR-Spektren mit einem „Spektrophotometer IR 27 G Shimadzu Japan“ in KBr.

Die Spektraldaten im IR lassen Ähnlichkeit zwischen den Spektren dieser Verbindungen und denen der 1,3,4-Thiadiazolserie erkennen⁹⁾.

7 M. S. Gibson, *Tetrahedron* 18, 1377 (1962).

8 H. Najer, R. Giudicelli, C. Morel und J. Menin, *Bull. Soc. chim. France* 1, 153 (1966).

9 I. Simiti and Lidia Proinov, *Rev. Roum. Chim.* 11, 429 (1966).

Das Fehlen der für die exocyclische C=N-Gruppe charakteristischen Absorptionsbanden, die bei über 1630 cm^{-1} auftreten sollten^{9,10,11,12}, beweist, daß diese Verbindungen eine Oxadiazolstruktur besitzen und daß die Acetylgruppe wahrscheinlich am exocyclischen Atom lokalisiert ist.

Die Spektren im UV-Bereich stehen in Einklang mit der Literatur^{11,12}, die für 2-Anilino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol und seine aminomethylierte Derivate sehr ähnliche Maxima angibt, während die Iminform des entsprechenden Derivates ein unterschiedliches Spektrum aufweist.

Die Ähnlichkeit der UV-Spektren der untersuchten N-Acetyl-derivate mit denen der nichtacetylierten Verbindungen ist ein weiterer Beweis für die Stellung der Acetylgruppe am exocyclischen N-Atom.

Die UV-Spektren bei $\text{pH} = 1$ weisen Maxima auf, die denen in Methanol sehr nahe stehen, was die Stabilität unserer Verbindungen im sauren Milieu beweist.

Das Verhalten der Verbindungen IV erbringt den Beweis für den elektronenziehenden Charakter der Gesamtgruppierung 5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol, die zu einer herabgesetzten Disponibilität des Elektronenpaares des Amins für die Konjugierung mit dem Benzolring führt. Dies tritt noch deutlicher in Erscheinung im Falle der N-Acetyl-derivate, wo die Einführung der Acetylgruppe die Bromierung unmöglich macht.

Um die Abhängigkeit der Reaktion vom Substituenten X festzustellen, wurde die Bromierungsgeschwindigkeit in Essigsäure bei konstanter Temperatur durch Messung der Variationen der Bromkonzentration mit Hilfe eines Spektrofotometers bei 490 nm bestimmt.

In allen Fällen wurden charakteristische Extinktions-Zeit-Kurven erhalten (Abb. 1).

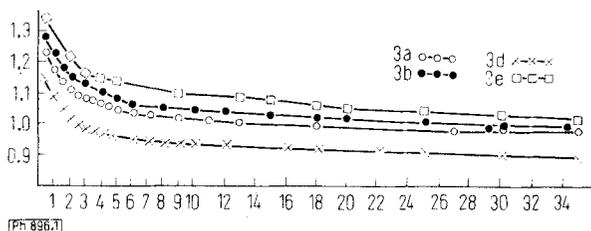


Abb. 1 Extinktions-Zeit-Kurven der Bromierung

Die Geschwindigkeitskonstanten wurden für jede einzelne Verbindung mit Hilfe der Formel für Reaktionen 2. Grades errechnet; in Tab. 2 wird ein Beispiel, in Tab. 3 werden die Resultate, die für jede untersuchte Serie erhalten wurden, angegeben.

10 L. J. Bellamy, *Infraracrasnie spectri molecu*. I. L. Aufl. s. 314 Moskau 1957.

11 H. Najer, J. Menin, J. F. Giudicelli, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. 259, 2868 (1964).

12 H. Najer, J. Menin, J.-Fr. Giudicelli, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. 260, 4538 (1965).

Tabelle 2

Verbindung IV a

Nr.	t Min.	a-x Mol/l	b-x Mol/l	$k \cdot 10^{+2}$ l/Mol. Min.	k med. 10^2 (359) l/Mol. Min.
1.	0	$5,472 \cdot 10^{-2}$	$2,000 \cdot 10^{-2}$	—	
2.	1	4,983	1,521	0,291	
3.	2	4,675	1,213	0,364	
4.	3	4,474	1,012	0,339	
5.	4	4,336	0,874	0,312	
6.	5	4,215	0,753	0,305	0,317
7.	6	4,093	0,631	0,307	
8.	7	3,982	0,520	0,315	
9.	8	3,885	0,423	0,325	
10.	10	3,799	0,337	0,302	

Tabelle 3

X	$k \cdot 10^{+2}$ l/Mol. Min.
-CH ₃ (IV d)	0,482
-H (IV a)	0,317
-Cl (IV b)	0,209
-NO ₂ (IV e)	0,107

Es geht aus den Tabellen hervor, daß die elektronenschiebenden Gruppen die Reaktionsgeschwindigkeit beschleunigen, während elektronenziehende Substituenten die Reaktionsgeschwindigkeit herabsetzen.

Beschreibung der Versuche

5-Phenyl-2-anilino-1,3,4-oxadiazol (III a)

2,71 g (0,01 Mol) 1-Benzoyl-4-phenyl-thiosemicarbazid (IIa) werden in 150 ml Essigsäure unter Erwärmen gelöst, anschließend mit 3,18 g (0,01 Mol) Hg-Acetat versetzt und 1 Std. am Rückflußkühler gekocht. Es wird heiß filtriert und der Filtrerrückstand mit kleinen Mengen heißer Essigsäure nachgewaschen. Nach Abkühlung und Wasserzugabe wird der Niederschlag filtriert. Aus Essigsäure umkristallisiert Schmp. 217°. Der Mischschmp. mit der Verbindung, die durch Ringbildung des 1-Benzoyl-4-phenylsemicarbazids mit POCl₃ dargestellt wurde, ist depressionslos. Analog wurden die Verbindungen III b–e dargestellt.

5-Phenyl-2-[(p)-brom-anilino]-1,3,4-oxadiazol (IV a)

a) Es werden 2,37 g (0,01 Mol) 5-Phenyl-2-anilino-1,3,4-oxadiazol (III a) in 200 ml Essigsäure gelöst, tropfenweise unter ständigem Rühren 1,6 g (0,01 Mol) Brom zugegeben, anschließend 1 Std. bei Raumtemperatur gelassen und zeitweise geschüttelt. Es wird in Wasser gegossen, der Niederschlag filtriert, mit Wasser gewaschen und mehrere Male aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 280°.

Tabelle 4

Verbindung III (a–e)

	Schmp. ^o (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
			Ber. N	Gef. N
III a	216–17 Essigsäure	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O (237,3)	17,72	17,57
III b	257–58 Essigsäure	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O (271,7)	15,46	15,26
III c	258–59 Essigsäure	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃ O (316,2)	13,29	13,00
III d	228–29 Äthanol	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O (251,3)	16,72	16,77
III e	270–71 Essigsäure	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₃ (282,3)	19,84	19,94

Tabelle 5

Verbindung IV (a–e)

	Schmp. ^o (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
			Ber. N	Gef. N
IV a	280 Äthanol	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃ O (316,2)	13,29	13,01
IV b	273 Äthanol	C ₁₄ H ₉ ClBrN ₃ O (350,6)	11,98	11,99
IV c	284 Äthanol	C ₁₄ H ₉ Br ₂ N ₃ O (395,1)	10,63	10,64
IV d	283–84 Äthanol	C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ O (330,2)	12,72	12,78
IV e	303–325 Essigsäure	C ₁₄ H ₉ BrN ₄ O ₃ (361,1)	15,51	15,33

b) 3,50 g (0,01 Mol) 1-Benzoyl-4-[(p)-brom-phenyl]-thiosemicarbazid (V a) werden in 150 ml Essigsäure in der Wärme gelöst, 3,18 g Hg-Acetat dazugegeben und 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Es wird heiß filtriert und der Filterrückstand mit kleinen Mengen heißer Essigsäure nachgewaschen. Das Filtrat wird gekühlt, wobei ein weißer Niederschlag erscheint. Nach Zugabe von Wasser wird filtriert, Reinigung durch wiederholtes Umkristallisieren aus Alkohol, Schmp. 280°. Der Mischschmp. mit den durch Methode a) oder c) dargestellten Verbindungen ist depressionslos.

c) 2,59 g (0,01 Mol) 4-Phenyl-benzaldehyd-semicarbazon (VI a) werden in 30 ml Essigsäure gelöst und mit 3,28 g wasserfreiem, in Essigsäure gelösten Na-Acetat, versetzt. Es werden tropfenweise 3,2 g (0,02 Mol) Brom zugegeben und 2 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach

Tabelle 6

Verbindungen VII a–e
VIII a–e

	Y	Schmp. ° Äthanol	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
				Ber. N	Gef. N
VII a	H	80–82	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂ (279,3)	15,04	14,82
VII b	H	133	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ (313,7)	13,39	13,44
VII c	H	150	C ₁₆ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ (358,2)	11,73	11,99
VII d	H	70–71	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ (293,3)	14,32	14,21
VII e	H	123	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₄ (324,3)	17,27	17,14
VIII a	Br	135	C ₁₆ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ (358,2)	11,73	11,62
VIII b	Br	142–145	C ₁₆ H ₁₁ ClBrN ₃ O ₂ (392,6)	10,70	10,81
VIII c	Br	142	C ₁₆ H ₁₁ Br ₂ N ₃ O ₂ (437,1)	9,61	9,72
VIII d	Br	132	C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O ₂ (372,2)	11,28	11,51
VIII e	Br	182–183	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₄ O ₄ (403,2)	13,89	13,62

30 Min. wird der Niederschlag abgetrennt und aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 280°. Der Mischschmp. mit den unter a) und b) dargestellten Verbindungen zeigt keine Depression.

5-Phenyl-2-(N-acetyl-anilino)-1,3,4-oxadiazol (VIIa)

2,37 g 5-Phenyl-2-anilino-1,3,4-oxadiazol (III a) werden 5 Min. mit 15 ml Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wird in 100 ml Wasser gegossen und gut umgerührt, der Niederschlag filtriert und aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 80–82°. Analog wurden auch die Verbindungen VII b–e und VIII a–e dargestellt.

Anschrift: Prof. I. Simiti, Cluj (Rumänien), Str. V. Babes 41

[Ph 896]