

ANGEWANDTE CHEMIE

85. Jahrgang 1973

Heft 22

Seite 965–1000

Oxathiazinondioxide, eine neue Gruppe von Süßstoffen

Von Karl Clauß und Harald Jensen^[*]

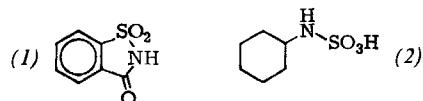
Herrn Professor Werner Schultheis zum 70. Geburtstag gewidmet

1,2,3-Oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxide, an C-5 und C-6 mit niedrigen Alkylresten substituiert, sind potentielle Süßstoffe. Sie entstehen aus Chlor- oder Fluorsulfonylisocyanat mit Acetylenen, Ketonen, β -Diketonen, β -Oxocarbonsäureestern und Benzylvinyläthern über die gemeinsame Zwischenstufe der *N*-Halogensulfonyl- β -oxocarbonsäureamide.

1. Einleitung

Das Empfinden der Süße einer Frucht, eines pflanzlichen Sekrets oder des Honigs diente dem Menschen – und wahrscheinlich nicht nur diesem – seit Urzeiten als ein Prinzip zur Selektion geeigneter Nahrung aus dem Angebot der natürlichen Umwelt. Im Laufe der Verfeinerung der Kultur verwendete man später süße Naturprodukte, um bei der Zubereitung von Speisen deren Geschmack absichtlich zu beeinflussen. Damit begann die wechselvolle Entwicklungsgeschichte der Süßmittel, angefangen von der Domestizierung der Honigbiene bis zur Wanderung des Zuckerrohrs von Indochina über den Mittelmeerraum nach Amerika. In Mitteleuropa lernte man den Rohrzucker erst während der Kreuzzüge kennen. Erinnert sei an die Einführung des Zuckerrübenanbaus während der Kontinentalsperrre. Rohr- und Rübenzucker sind seit Bestehen der Zuckerindustrie die dominierenden Süßmittel mit einer Weltproduktion von heute ca. 75 Millionen Jahrestonnen. Diese Zahl belegt die Neigung des Menschen zum Süßen. In den zivilisierten Ländern mit ihrer an Wohlstandskrankheiten wie Diabetes, Hyperlipämie, Fettleibigkeit, Infarkt,

Karies oder Gicht leidenden Bevölkerung gerät der hohe Zuckerkonsum allerdings zunehmend ins Gespräch der Ärzte und Ernährungswissenschaftler. So stellt sich heute mehr denn je die Frage nach Süßmitteln, die auch bei freizügigem Gebrauch den Stoffwechsel nicht belasten, also „kalorienarm“ sind. Die von Diabetikern seit längerem verwendeten Zuckeraustauschstoffe wie Sorbit oder Fructose werden langsamer, aber vollständig metabolisiert und lösen daher das Problem der kalorienarmen Süßung nicht, zumal ihre Süßkraft nicht größer ist als die des Zuckers. Wer auf Diät angewiesen ist, oder wer auf Zucker, aber nicht auf Süßes verzichten will, muß zu einem „synthetischen Süßstoff“ im engeren Sinn greifen. Hierunter versteht man eine Vielfalt von Verbindungen, die eigentlich nur dadurch abgegrenzt ist, daß ihre Vertreter um Zehnerpotenzen süßer sind als Saccharose. Zahlreiche derartige Stoffe wurden während der letzten hundert Jahre meist zufällig aufgefunden^[1]. Aus toxikologischen Gründen waren aber bis vor kurzem nur zwei allgemein als Süßstoffe zugelassen:



Saccharin (1) und Cyclamat (2) in Form ihrer neutralen Natrium- und Calciumsalze. Saccharin ist 100- bis 500-mal, Cyclamat 30-mal süßer als Saccharose.

[*] Dr. K. Clauß und Dr. H. Jensen
Farbwerke Hoechst AG
623 Frankfurt (Main) 80

Das 1879 entdeckte altbewährte Saccharin leidet wie fast alle synthetischen Süßstoffe unter einem metallisch-bitteren Nachgeschmack. Nur das 1950 als Süßstoff eingeführte Cyclamat zeichnet sich durch einen fast rein süßen Geschmack aus und trat deshalb einen beispiellosen Siegeszug als Süßstoff an. Dieser wurde jäh gebremst, als sich zeigte, daß Cyclamat auch im Menschen teilweise zu dem cancerogenen Cyclohexylamin metabolisiert wird^[2, 3] und an Ratten Blasenkrebs hervorruft^[4]. Daraufhin wurde 1970 das Cyclamat in den USA und vielen anderen Industriestaaten als Süßstoff endgültig verboten. Fast gleichzeitig wurde bekannt, daß auch Saccharin Blasenkrebs erregen kann^[5]. Die Food and Drug Administration der USA entfernte demgemäß Saccharin von der GRAS-Liste, einer Zusammenstellung von etwa 1000 Chemikalien, die (Generally Recognized As Safe) allgemein als unschädlich anerkannt sind. Seitdem sind weltweite Untersuchungen zur Toxizität des Saccharins im Gang, deren Ergebnis möglicherweise auch zum Verbot des Saccharins führen kann.

Aus dieser Situation sind die intensiven Bemühungen um neue, kalorienarme und toxikologisch unbedenkliche Süßstoffe zu verstehen.

Diese Suche ist bisher auf das heuristische Prinzip angewiesen. Es gibt allgemeine Theorien zur Korrelation von Struktur und Süßgeschmack^[6-8], doch läßt sich darauf eine gezielte Suche nach neuen Süßstoffen nicht gründen. So wurde in den letzten Jahren eine buntgewürfelte Reihe von zufällig als süß erkannten Verbindungen vorgestellt^[9], von denen einige auf ihre Eignung als Süßstoff untersucht wurden. Aussicht auf Zulassung hat der L-Aspartyl-L-phenylalanin-methylester^[10], der von den Firmen G. D. Searle & Co. und Ajinomoto Co. Inc. gemeinsam entwickelt wird.

Es gibt heute keine verbindlichen Bestimmungen, welche Auflagen der Zulassungsbehörde ein Süßstoff erfüllen muß, um auf den Markt zu kommen. Die Situation weicht von der Zulassung eines pharmazeutischen Präparats etwas ab, weil an den Süßstoff als dauernd eingenommenes Nahrungsmittel ein verschärfter toxikologischer Maßstab angelegt werden muß. Insbesondere dürften Dauerfütterungsversuche an mehreren Tierarten sowie Untersuchungen zur Cancerogenität, Mutagenität und Teratogenität wie auch zum Metabolismus erforderlich sein. Ferner muß ein Süßstoff wasserlöslich und in gewissen Grenzen hydrolysestabil, d. h. koch- und backfest sein und sollte keinen Nebengeschmack aufweisen.

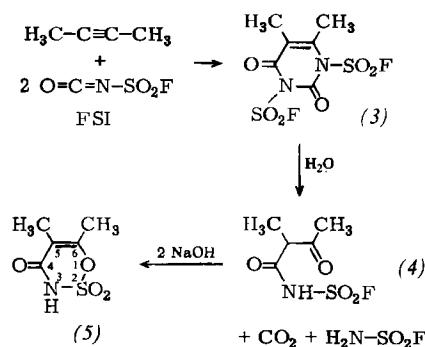
Die menschliche Zunge registriert gerade in der Geschmacksrichtung „süß“ schon feine Unterschiede, wie die Geschmacksdifferenzen der isomeren Hexosen und Disaccharide sowie die Empfindlichkeit gegenüber einem Nebengeschmack zeigen. Trotzdem ist es schwierig zu bestimmen, wievielmal süßer ein Süßstoff als die Bezugssubstanz Saccharose ist. Die relative Süße wird gemessen, indem man von Zuckerlösungen verschiedener Konzentration diejenige ermittelt, die ebenso süß wie eine Süßstofflösung bestimmter Konzentration schmeckt. Weil dabei in der Regel verschiedene Geschmackseindrücke miteinander verglichen werden, sind Ungenauigkeiten unvermeidlich. Außerdem läßt die komplizierte^[30, 31] Abhängigkeit der Geschmacksintensität von der Konzentration nur relativ große Konzentrationsunterschiede erkennen. Mit sehr vielen Versuchspersonen unter Anwendung der Statistik kann

man dennoch verlässliche Daten gewinnen^[11]. Die Messungen zeigen, daß mit zunehmender Konzentration die relative Süße nicht entsprechend zunimmt. So ist Saccharin 500-mal süßer als eine 1.2-proz. Saccharolösung, aber nur noch 100-mal süßer als eine 8.5-proz. Saccharolösung. Neben den toxikologischen entscheiden vor allem die organoleptischen Eigenschaften über die Brauchbarkeit eines Süßstoffs.

2. Die FSI-Methode

2.1. Acetylene

Die im vorstehenden geschilderte Lage auf dem Süßstoffgebiet ließ uns aufmerken, als uns bei der Umsetzung von 2-Butin mit Fluorsulfonylisocyanat (FSI) eine süß schmeckende Verbindung begegnete. Die Reaktion^[1, 2] verlief nach Schema 1.



Schema 1

2-Butin reagiert mit FSI zum Bis(fluorsulfonyl)uracil (3), dessen Struktur durch eine Röntgen-Strukturanalyse sichergestellt wurde^[13]. Die Hydrolyse dieser Verbindung führt zum N-Fluorsulfonyl- α -methylacetosulfamid (4), das dann unter der Einwirkung von Natronlauge überraschend glatt den Ring zum 5,6-Dimethyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid (5), einem neuen Heterocyclus, schließt. Weitere Alkine wie 1-Butin oder 1-Hexin reagieren analog über Uracil-Derivate zu den 6-Alkyl-Derivaten (6) bzw. (7), die ebenfalls süß schmecken (Tabelle 1).

Tabelle 1. Oxathiazinondioxide aus Alkinen.

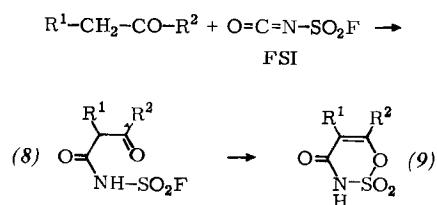
Verb.	R ¹	R ²	Ausgangsstoff	Ausb. [%]	Fp [°C]
(5)	CH ₃	CH ₃	2-Butin	75	108.5
(6)	H	C ₂ H ₅	1-Butin	8	80
(7)	H	n-C ₄ H ₉	1-Hexin	14	63

Als entscheidende Vorstufe für die Bildung des neuen Oxathiazinonsystems erwiesen sich die N-Fluorsulfonyl- β -oxo-carbonsäureamide, z. B. (4). Für eine breitere Untersu-

chung der Süßstoffe war es nötig, für diese Zwischenstufe ein einfacheres Herstellungsverfahren, das zugleich die Variation der Substituenten erlaubt, zu entwickeln.

2.2. Ketone

Als wichtige und verallgemeinerungsfähige Methode zur Darstellung von *N*-Fluorsulfonyl- β -oxocarbonsäureamiden (8) wurde die Umsetzung von α -unsubstituierten Ketonen mit FSI erkannt^[14].



Ketone dieser Art reagieren allgemein mit Halogensulfonylisocyanaten unter Substitution eines α -ständigen Wasserstoffatoms^[15]. In einigen Fällen wurden die entstehenden Sulfonylfluoride (8) in kristalliner Form isoliert (Tabelle 2)^[1].

Tabelle 2. *N*-Fluorsulfonyl- β -oxocarbonsäureamide (8).

Verb.	R ¹	R ²	Ausgangs-keton	Ausb. [%]	Fp [°C]
(8a)	CH ₃	CH ₃	2-Butanon	77	45
(8b)	—(CH ₂) ₄ —		Cyclohexanon	65	91
(8c)	—o-C ₆ H ₄ —(CH ₂) ₂ —		α-Tetralon	82	133

Isolierung und Reinigung dieser Vorstufe sind nicht notwendig, da der Ringschluß auch mit den Rohprodukten abläuft und die Oxathiazinondioxide (9) infolge ihrer ausgeprägten Kristallisationsneigung leicht gereinigt werden können. Auf diesem Weg wurden die in Tabelle 3 zusammengestellten Produkte gewonnen.

Tabelle 3. Oxathiazinondioxide (9) aus Ketonen.

Verb.	R ¹	R ²	Ausgangsketon	Ausb. [%]	Fp [°C]	Süße
(9a)	H	CH ₃	Aceton	13	123.5	+
(5)	CH ₃	CH ₃	2-Butanon	45	108.5	+
(9b)	CH ₃	C ₂ H ₅	3-Pentanon	60	94	+
(9c)	C ₂ H ₅	CH ₃	2-Pentanon	55	102	+
(9d)	n-C ₃ H ₇	CH ₃	2-Hexanon	50	96.5	+
(9e)	i-C ₃ H ₇	CH ₃	4-Methyl-2-pentanon	35	114	+
(9f)	-(CH ₂) ₄ -		Cyclohexanon	60	123	
(9g)	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	4-Heptanon	43	86	+
(9h)	H	C ₆ H ₅	Acetophenon	9	181	
(9i)	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	5-Nonanon	49	47	
(9j)	CH ₃	C ₆ H ₅	Propiophenon	63	123	
(9k)	C ₆ H ₅	CH ₃	Phenylaceton	67	145	
(9l)	o-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -		α-Tetralon	76	216	
(9m)	n-C ₈ H ₁₇	CH ₃	2-Undecanon	50	58	
(9n)	n-C ₄ H ₉	n-C ₅ H ₁₁	6-Undecanon	43	35	

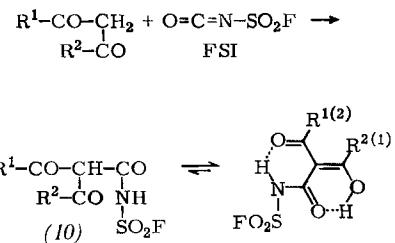
[*] Auch *N*-Fluorsulfonyl- α,α -dimethylacetessigsäureamid [15] lässt sich leicht in kristalliner Form aus Methylisopropylketon und FSI gewinnen, kann aber naturgemäß nicht zum Oxathiazinondioxid cyclisiert werden, da ihm das zur Enolisierung notwendige Proton fehlt.

Einheitliche Reaktionsprodukte erhält man aus symmetrischen Dialkylketonen oder aus Ketonen, die einseitig keine α -Wasserstoffatome enthalten. Regiospezifisch reagieren auch Ketone mit ausreichend unterschiedlicher Aktivierung der α -Wasserstoffatome, z. B. Methylalkylketone oder Methylbenzylketone.

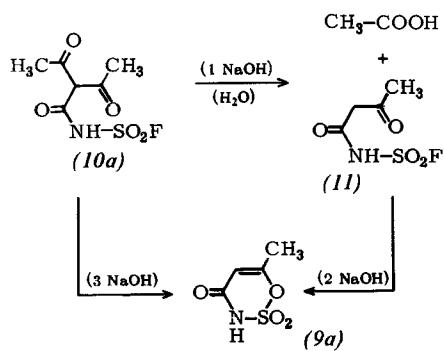
Ketone, bei denen das FSI nur an einer Methylgruppe angreifen kann, z. B. Aceton oder Acetophenon, reagieren nur schwer und liefern überwiegend Nebenprodukte. Zur Gewinnung des 6-Methyl-Derivats (*9a*) wurde deshalb ein ergiebiger Syntheseweg gesucht.

2.3. β -Diketone

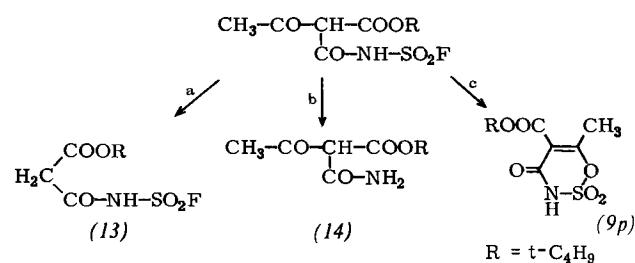
Die aktivierte Methylengruppe der β -Diketone wird besonders leicht durch FSI substituiert, wobei *N*-Fluorsulfonyl-diacylessigsäureamide (10)^[15] entstehen.



Diese Produkte liegen nach dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Lösung in der Enolform und stark chelatisiert vor ($\delta = 13.5$ und 16 ppm). Die Ausbeuten sind sehr gut, z. B. beim Acetyl-aceton fast quantitativ. Die *N*-Fluorsulfonyl-diacylessigsäureamide (10) verlieren schon beim Erwärmen mit Äthanol oder Verrühren mit 1 mol wäßriger Lauge einen Acylrest und bilden so besonders glatt *N*-Fluorsulfonyl- β -oxocarbonsäureamide [(11), 75% Ausb.], die dann mit mehr Lauge zum Oxathiazinondioxid cyclisieren. Es ist aber nicht notwendig, die Zwischenstufe zu isolieren, da man bei der Einwirkung von 3 mol Lauge die Acylabspal-



- a) durch Entacetylierung zu Malonester-Derivaten (13),
 b) durch Abspaltung der SO₂F-Gruppe zu Amiden (14),
 c) schließlich beim tert.-Butylester zum Ringschluß.



Benzoylaceton und Dibenzoylmethan reagieren entsprechend: Durch schonende Entacylierung kommt man leicht zum *N*-Fluorsulfonyl-benzoylessigsäureamid (12), dessen Ringschluß 6-Phenyl-oxathiazinondioxid (9h) liefert. Eine neue Variante tritt auf, wenn man *N*-Fluorsulfonyl- α -benzoylacetessigsäureamid (10b) direkt mit 3 mol Natronlauge cyclisiert. Hierbei wird die Acetylgruppe nur teilweise abgespalten, und es entsteht auch das 5-Acetyl-6-phenyl-Derivat (9o) (Tabelle 4).

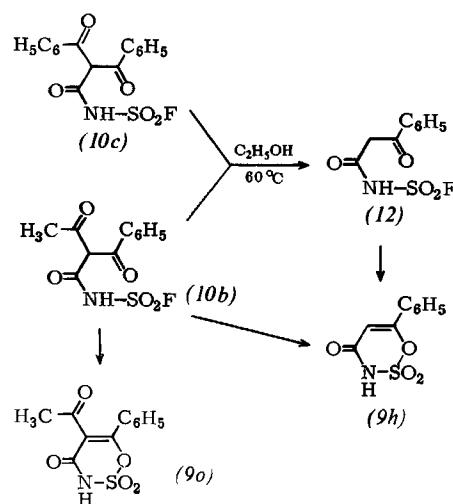


Tabelle 4. Oxathiazinondioxide aus β -Diketonen.

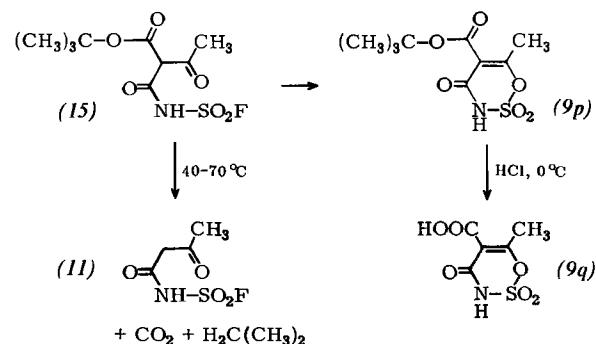
Verb.	R ¹	R ²	Ausgangsstoff	Fp [°C]
(9a)	H	CH ₃	Acetylacetone	123.5
(9h)	H	C ₆ H ₅	Benzoylaceton, Dibenzoylmethan	181
(9o)	CO-CH ₃	C ₆ H ₅	Benzoylaceton	164

2.4. β -Oxocarbonsäure-Derivate

Freie β -Oxocarbonsäuren wie Acetessigsäure setzen sich mit FSI unter CO₂-Abspaltung zu den *N*-Fluorsulfonylamiden (11) um. Wegen der bekannten Labilität der β -Oxosäuren hat diese Reaktion aber keine praktische Bedeutung.

Die α -Substitutionsprodukte^[15] aus Acetessigsäureestern und FSI reagieren bei der Einwirkung von Lauge uneinheitlich. Nebeneinander laufen mehrere Umsetzungen ab und führen

Acetessigsäure-tert.-butylester liefert mit FSI ein thermolabiles α -Substitutionsprodukt (15), Fp=53°C, 97% Ausbeute, aus dem durch Ringschluß mit 37% Ausbeute das Oxathiazinon (9p) zugänglich wird. Die saure Spaltung der Estergruppe mit Chlorwasserstoff führt zum Oxo-dihydrooxathiazin-5-carbonsäuredioxid (9q).



Beim Stehenlassen bei Raumtemperatur oder rascher beim Erwärmen^[16] auf 40–70°C spaltet (15) CO₂ und Isobuten ab und liefert mit 85% Ausbeute *N*-Fluorsulfonylacetessigsäureamid (11).

Auch das aus *N,N*-Diäthyl-acetessigsäureamid und FSI zugängliche Produkt (16) schließt mit Lauge bevorzugt den Oxathiazinonring, so daß man mit 54% Ausbeute das 5-Carbonsäurediäthylamid (9r) gewinnen kann (Tabelle 5).

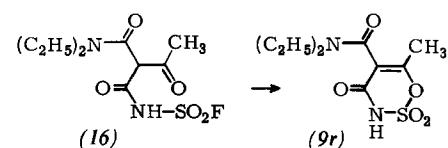


Tabelle 5. Oxathiazinondioxide aus β -Oxosäure-Derivaten.

Verb.	R ¹	R ²	Ausgangsstoff	Ausb. [%]	Fp [°C]
(9a)	H	CH ₃	Acetessigsäure	55	123.5
(9p)	COOC(CH ₃) ₃	CH ₃	Acetessigsäure-tert.-butylester	37	66
(9q)	COOH	CH ₃	(9p)	90	104
(9r)	CON(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	CH ₃ , <i>N,N</i> -Diäthylacetessigsäureamid	54	162

2.5. Die Benzyläthermethode^[17]

Trotz der Vielfalt der besprochenen Synthesewege lassen sich Oxathiazinondioxide mit bestimmten Substituentenkombinationen in 5- und 6-Stellung so nicht herstellen. Dazu gehören das wegen seiner Homologie mit Saccharin interessante Benzo-Derivat (9v) sowie der unsubstituierte Grundkörper (9s) (Tabelle 6). Das zur Synthese des Benzoxathiazinons (9v) notwendige *N*-Fluorsulfonyl-salicylsäureamid (18), $F_p=156.5^\circ\text{C}$, läßt sich nicht direkt aus

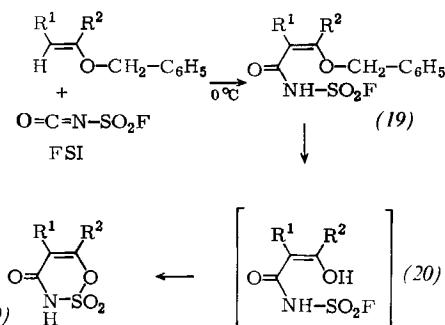


Tabelle 6. Oxathiazinondioxide nach der Benzyläthermethode.

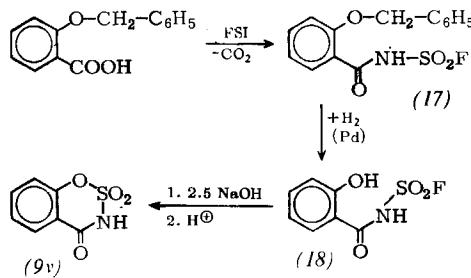
Verb.	R ¹	R ²	Ausgangsstoff	Ausb. [%]	Fp [°C]	Süße
(9s)	H	H	Benzylvinyläther [a]	39	107	+
(9t)	CH ₃	H	Benzylpropenyläther [b]	22	81	+
(9u)	C ₂ H ₅	H	Benzylbutenyläther [c]	25	73	+
(9v)	—(CH=CH) ₂ —		O-Benzylsalicylsäure [19]	85	170	+

[a] Dargestellt durch drucklose Vinylierung von Benzylalkohol bei $130\text{--}150^\circ\text{C}$ in Gegenwart von Kaliumhydroxid.

[b] Dargestellt durch katalytische Isomerisierung aus Allylbenzyläther mit Kalium-tert.-butanolat in Dimethylsulfoxid bei $25\text{--}40^\circ\text{C}$ in 83% Ausbeute nach C. C. Price u. W. H. Snyder, J. Amer. Chem. Soc. 83, 1773 (1961).

[c] Erhalten aus Crotylbenzyläther durch katalytische Isomerisierung mit Pentacarbonylcisen unter UV-Bestrahlung nach P. W. Jolly, F. G. A. Stone u. K. Mackenzie, J. Chem. Soc. 1965, 6416.

Salicylsäure und FSI erhalten, da die Reaktivität der phenolischen Hydroxygruppe überwiegt^{[18][19]}. Es gelingt jedoch leicht, (18) aus O-Benzylsalicylsäure^[19] durch Reaktion mit FSI zu (17), $F_p=115^\circ\text{C}$, und anschließende hydrierende Abspaltung der Benzylgruppe in Eisessig mit 88% Ausbeute darzustellen. Wird die Hydrogenolyse in Gegenwart von Natronlauge durchgeführt, so erhält man sofort das gewünschte 1,2,3-Benzoxathiazin-4(3H)-one-2,2-dioxid (9v) (Tabelle 6).



Wird die Schutzgruppe in alkalischer Milieo abhydriert, muß die Wasserstoffaufnahme auf 1 mol beschränkt werden, da mit mehr Wasserstoff Hydrogenolyse des Oxathiazinonrings eintritt.

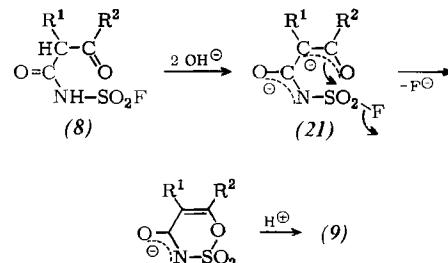
Die zur Herstellung der 5-Alkyloxathiazinondioxide und der unsubstituierten Verbindung erforderlichen Abkömmlinge des *N*-Fluorsulfonyl-β-hydroxyacrylsäureamids (20) entstehen durch Reaktion von Vinylbenzyläthern mit FSI in Äther^[20]. Dabei erhält man *N*-Fluorsulfonyl-β-benzyl-oxyacrylsäureamide (19), die bei der katalytischen Hydrierung in Gegenwart von Natronlauge den Ring schließen. Auch hier muß die Wasserstoffaufnahme auf 1 mol beschränkt werden (Tabelle 6).

[*] Eigene Versuche mit FSI führten zu O-(*N*-Fluorsulfonylcarbamoyl)-salicylsäure vom $F_p=111^\circ\text{C}$.

2.6. Ringschlußreaktion

Die Cyclisierung der nach den vorstehenden Verfahren erhaltenen Zwischenprodukte erfolgt zumeist in wässriger Lösung oder Suspension durch langsames Zufügen der nötigen Menge Alkalilauge, wobei man für die *N*-Fluorsulfonyl-β-oxoamide (8) 2 mol Lauge für die aus β-Dicarbonylverbindungen zugänglichen Tricarbonylmethan-Derivate (10) 3 mol Lauge benötigt, sofern ein Acylrest abgespalten wird. Die Oxathiazinondioxide sind als Salze meist in Wasser leicht löslich. Sie werden aus diesen Lösungen durch Ansäuern und Extrahieren mit organischen Solventien isoliert.

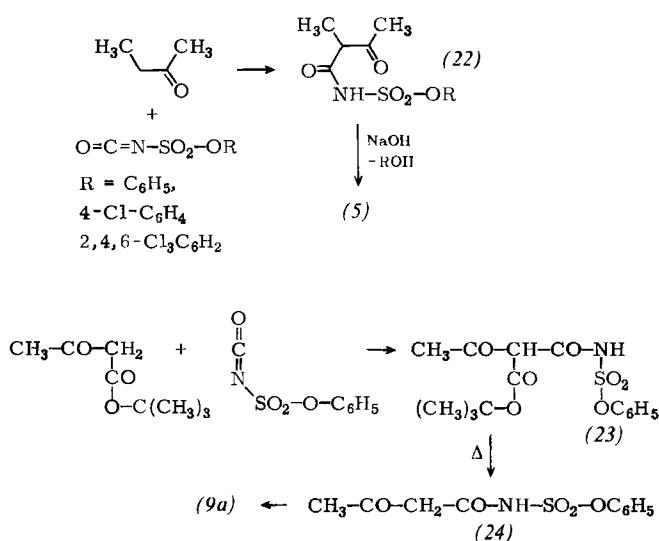
In Anbetracht der außerordentlich festen S—F-Bindung ist erstaunlich, mit welcher Leichtigkeit hier das Fluorid-Ion abgespalten wird. Wir nehmen an, daß der Ringschluß durch nucleophilen Angriff des Ketonsauerstoffs auf die Fluorsulfonylgruppe im Dianion (21) erfolgt.



Es liegt nun nahe, die Ringschlußreaktion mit den analogen Chlorsulfonyl-Derivaten durchzuführen, aus denen das Chlorid-Ion wesentlich leichter abspaltbar ist. Derartige Versuche mißlingen, weil unter den bei den Fluoriden bewährten Bedingungen die Chlorsulfonylgruppe rasch hydrolysiert wird und der Ringschluß nicht eintritt.

3. Die Phenolatmethode^[21]

Als eine genügend hydrolyseresistente und den Ringschluß begünstigende Abgangsgruppe erweist sich der Phenolatrest. Ketone^[15], β -Diketone und β -Oxocarbonsäureester werden in analoger Weise von den Aryloxy sulfonylisocyanaten^[22] angegriffen und führen zu *N*-Aryloxy sulfonyl- β -oxocarbonsäureamiden, z. B. bei 2-Butanon zu den Amiden (22) und bei Acetessigsäure-tert.-butylester zur Tricarbonylmethanverbindung (23), $F_p=92^\circ\text{C}$ (Zers.), 95% Ausbeute.



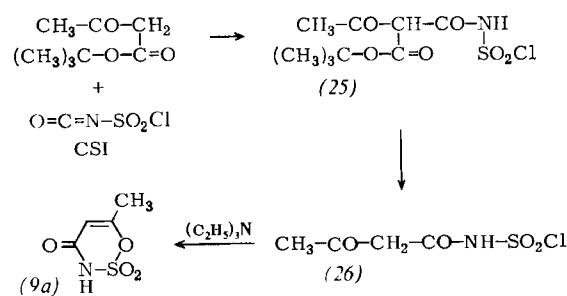
(23) lässt sich durch Erwärmen glatt unter Abspaltung von CO_2 und Isobuten in *N*-Phenoxy sulfonyl-acetessigsäureamid (24), $F_p=82^\circ\text{C}$, 56% Ausbeute, überführen.

Durch Behandeln mit Alkalilauge entstehen aus (22) oder (24) unter Austritt von Phenolat-Ionen die Oxathiazinondioxe. Die Reaktionsbedingungen sind stark vom Phenolatrest abhängig: Während das Trichlorphenolat-Ion ähnlich wie das Fluorid-Ion leicht austritt, müssen beim unsubstituierten Phenolat die Bedingungen deutlich verschärft werden.

4. Die CSI-Methode^[23]

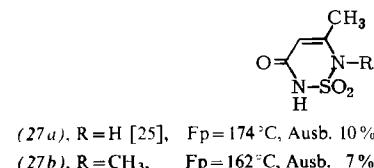
Die Abtrennung der Phenole oder Fluorid-Ionen aus den Reaktionsprodukten ist schwierig und wirft hinsichtlich der Verwendung der Oxathiazinondioxe als Süßstoffe auch toxikologische Probleme auf. Es erschien daher wünschenswert, eine Synthese ausgehend von *N*-Chlorsulfonyl- β -oxocarbonsäureamiden zu entwickeln. Dies erscheint auch deshalb erstrebenswert, da die bisherigen Methoden Fluorsulfonylisocyanat erfordern, das schlecht zugänglich und außerordentlich toxisch ist. Während Ketone^[15] mit Chlorsulfonylisocyanat (CSI) wenig einheitlich reagieren, setzen sich die aktiveren β -Dicarbonylverbindungen glatt damit um. So erhält man z. B. aus Acetessigsäure-tert.-butylester in Äther bei $0\text{--}20^\circ\text{C}$ leicht den α -(*N*-Chlorsulfonylcarbamoyl)acetessigsäure-tert.-butylester (25), $F_p=78^\circ\text{C}$ (Zers.), 91% Ausbeute^[15]. Dieses Addukt spaltet beim

Schmelzen CO_2 und Isobuten ab und liefert *N*-Chlorsulfonyl-acetessigsäureamid (26), $F_p=86^\circ\text{C}$, 85% Ausbeute.



Im Gegensatz zur Fluor- oder Phenoxyverbindung reagiert *N*-Chlorsulfonyl-acetessigsäureamid (26) bei Raumtemperatur rasch mit Wasser oder Alkoholen zur Sulfonsäure oder ihren Estern. In protonenfreien Solventien wie Äthylacetat gelingt es aber glatt, mit Basen wie tertiären Aminen unter HCl-Abspaltung den Oxathiazinonring zu schließen. Diese Reaktion verläuft rasch und bei -78 bis 0°C mit hohen Ausbeuten, was auf das Auftreten des Sulfonylamins^[24] als Zwischenprodukt hindeuten könnte.

Dieser Ringschluß gelingt auch mit anderen Aminen. Primäre Amine und Ammoniak führen allerdings teilweise zur Bildung der Thiadiazinondioxe (27).



Da die Oxathiazinondioxe im basischen Milieu entstehen, fallen sie wegen der sauren Natur der $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -Gruppierung als Salze an. Die Isolierung der Säuren geschieht am vorteilhaftesten, indem man die wässrigen Lösungen der Salze mit Mineralsäuren anäisiert und das Oxathiazinon mit Äthylacetat extrahiert.

5. Eigenschaften und Reaktionen der Oxathiazinondioxe

Die nach einem der vorstehend beschriebenen Verfahren zugänglichen Oxathiazinondioxe sind thermisch und chemisch stabile, kristalline Substanzen, die sich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln und bei niedrigem Substitutionsgrad auch in Wasser lösen. Sie sind als starke einbasige Säuren in Wasser praktisch vollständig dissoziert und bilden mit den Alkalimetallen und Calcium stabile neutrale Salze mit Schmelzpunkten über 200°C (Tabelle 7).

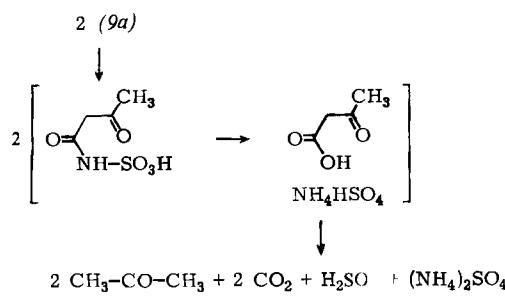
Der große Temperaturgradient der Löslichkeit des Kaliumsalzes in Wasser macht dieses zur Reinigung des 6-Methyloxathiazinondioxids (9a) besonders geeignet. 5,6-Dimethyl-(5) und die beiden Äthyl-methyl-oxathiazinondi-

Tabelle 7. Schmelzpunkte und Löslichkeiten einiger Salze des 6-Methyl-oxathiazinondioxids (9a) in Wasser.

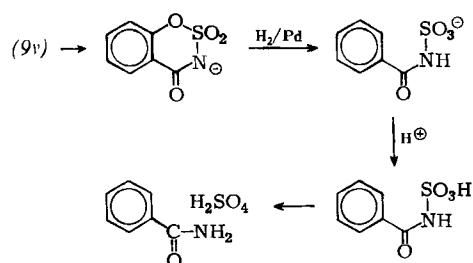
Kation	Na^+	K^+	Ca^{2+}	$[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{NH}]^+$
$\text{Fp} [\text{ }^\circ\text{C}]$	220	250	> 310	68
Löslichkeit [g/100 ml H_2O]	23 $^\circ\text{C}$	340	25	120–130
	105 $^\circ\text{C}$	580	135	180–190
				∞

oxide (9b) und (9c) sind thermisch so stabil, daß sie im Hochvakuum destilliert bzw. gaschromatographiert werden können. Zur Konzentrationsbestimmung läßt sich vorteilhaft die intensive UV-Absorption bei 228 nm mit $\log \epsilon \approx 4.0$ verwenden.

Das Calciumsalz des 6-Methyloxathiazinondioxids übersteht in 0.2-proz. wäßriger Lösung bei $\text{pH} = 7$ achtstündigiges Erhitzen auf $120 \pm 2^\circ\text{C}$ ohne meßbare Zersetzung. Das freie 6-Methyloxathiazinondioxid (9a) zerfällt in wäßriger Lösung beim Kochen, wobei 90 % Aceton neben CO_2 , Ammoniumsulfat und Schwefelsäure nachgewiesen wurden. Diese Bruchstücke deuten auf den Verlauf der Spaltung über Acetessigsäure.



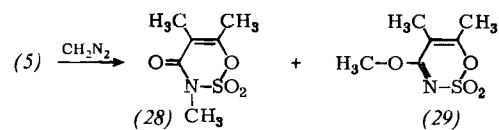
Wie schon in Abschnitt 2.6 angedeutet, wird Benzoxathiazinondioxid (9v) in alkalischerem Milieu von katalytisch (mit Palladium) aktiviertem Wasserstoff (1 mol) unter Ringöffnung angegriffen. Die *N*-Sulfonsäure läßt sich kristallin ausfällen und durch kurzes Kochen in saurer Lösung in Benzamid und Schwefelsäure spalten.



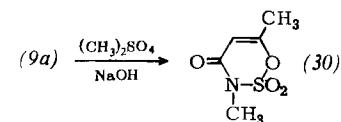
5,6-Dimethyl- und 6-Methyloxathiazinondioxid reagieren entsprechend mit 2 mol Wasserstoff. Hier waren die *N*-Sulfonsäuren aber nicht zu fassen; nach hydrolytischer Abspaltung der SO_3H -Gruppe^[26] konnte man ¹H-NMR-spektroskopisch Gemische der Amide mit den freien Carbonsäuren nachweisen.

Das stark saure Proton der Oxathiazinondioxide läßt sich mit ätherischer Diazomethanlösung glatt methylieren, wobei Gemische von *N*-Methyl- mit untergeordneten Mengen der *O*-Methylverbindung anfallen, so z. B. beim 5,6-Dime-

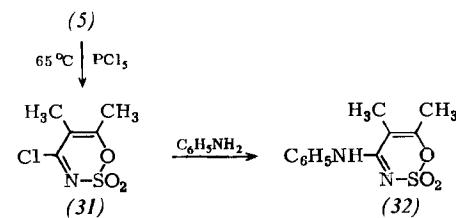
thyloxathiazinondioxid (5) [(28), $\text{Kp} = 66^\circ\text{C}/0.01$ Torr, 68 % Ausb.]; (29), $\text{Kp} = 110^\circ\text{C}/0.01$ Torr, $\text{Fp} = 63^\circ\text{C}$, 16 % Ausb.].



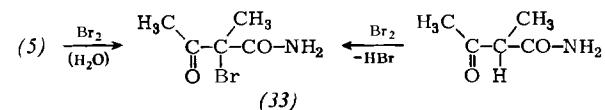
Die Methylierung gelingt auch bei der Einwirkung von Dimethylsulfat auf die Alkalimetallsalze der Oxathiazinondioxide, z. B. beim 6-Methyl-Derivat (9a). (30), $\text{Kp} = 85^\circ\text{C}/1$ Torr, $\text{Fp} = 40^\circ\text{C}$, entsteht in 40 % Ausbeute.



Mit Phosphorpentachlorid in Tetrachlorkohlenstoff läßt sich an C-4 ein Chloratom einführen. Das entstandene Oxathiazindioxid (31), $\text{Kp} = 98^\circ\text{C}/10^{-3}$ Torr, 80 % Ausbeute, ist zu weiteren Austauschreaktionen befähigt. Beispielsweise erhält man mit Anilin das Derivat (32), $\text{Fp} = 221^\circ\text{C}$, in 48 % Ausbeute.



Mit Brom wird in wäßriger Lösung der Oxathiazinring der Dimethylverbindung (5) geöffnet und α -Brom- α -methylacetessigsäureamid (33), $\text{Fp} = 68^\circ\text{C}$, 53 % Ausbeute, gebildet. Diese Verbindung entsteht auch bei der Bromierung von α -Methylacetessigsäureamid.



6. Relative Süße und Struktur der Oxathiazinondioxide

Das unsubstituierte Oxathiazinondioxid (9s) und eine Anzahl niedrig substituierter Derivate schmecken in unterschiedlichem Maß süß. Da sie zugleich die Acidität von Mineralsäuren haben, ist der Geschmack nur an den neutral reagierenden Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalzen vergleichbar. In Tabelle 8 sind die süß schmeckenden der von uns dargestellten Verbindungen mit ihrer relativen Süße zusammengestellt. Die geringste Süße weist der Grundkörper auf, die stärkste das 5-Äthyl-6-methyl-Derivat. Bei Vertauschung der beiden Alkylgruppen oder Ver-

kürzung des Äthylrestes zur Methylgruppe sinkt die Süße auf den halben Wert.

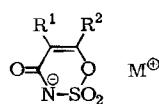


Tabelle 8. Relative Süße und LD₅₀ von Salzen der Oxathiazinondioxide.

R ¹	R ²	M	Relative Süße [a]	LD ₅₀ [g/kg Ratte]
H	H	Na	10	
H	CH ₃	Na	130	10.4
H	CH ₃	K	130	7.4
H	CH ₃	Ca	130	6.5
CH ₃	H	Na	20	
CH ₃	CH ₃	Na	130	8.7
H	C ₂ H ₅	Na	150	
C ₂ H ₅	H	Na	20	
CH ₃	C ₂ H ₅	Na	130	
C ₂ H ₅	CH ₃	Na	250	9.9
H	n-C ₄ H ₉	Na	30	
n-C ₃ H ₇	CH ₃	Na	30	
i-C ₃ H ₇	CH ₃	Na	50	
CH=CH—CH=CH		Na	ca. 50	
C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	Na	70	

[a] Bezug auf Rohrzucker in 4-proz. wässriger Lösung.

Unser Augenmerk ist vor allem auf das 6-Methyl-Derivat (9a) gerichtet, dessen Kalium- oder Calciumsalz etwa viermal süßer als Cyclamat ist und sich nach der Verkostung verschiedener Zubereitungen und Säfte in der Reinheit des Süßgeschmacks von den übrigen Derivaten abhebt. Auch die hohe Wasserlöslichkeit (siehe Tabelle 7) bietet für die Anwendung Vorteile, da die meisten synthetischen Süßstoffe in Wasser nur unbefriedigend löslich sind.

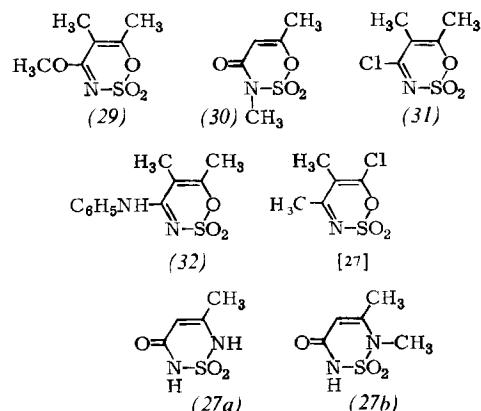
In der Hydrolysebeständigkeit genügen die Salze von (9a) ebenfalls den Anforderungen der Praxis. Selbst in den stark sauren Erfrischungsgetränken bleiben sie über Monate unverändert und ohne Beeinträchtigung der Geschmacksreinheit.

Die akute Toxizität wurde in einzelnen Fällen bestimmt und ist ebenfalls in Tabelle 8 angegeben. Die geprüften Verbindungen sind demnach als praktisch ungiftig einzustufen. Mit dem Calciumsalz der 6-Methylverbindung (9a) wurde inzwischen ein 95-Tage-Fütterungsversuch an Ratten mit bis zu 5% (9a) im Futter abgeschlossen. Dabei wurde kein Einfluß auf Körperfewichtsentwicklung, Futterverbrauch, Blutbild, Enzymwerte im Serum, Harnbefunde, makroskopische Obduktionsbefunde und Organ gewichte festgestellt. Es handelt sich hierbei aber nach dem eingangs Gesagten nur um Teilergebnisse, deren Vervollständigung abgewartet werden muß, bevor ein Urteil über die toxikologische Eignung der Salze von (9a) als Süßstoffe gefällt werden kann.

Ferner muß noch der Metabolismus geklärt werden. Wenn er dem Weg der Hydrolyse folgen, also mit der Ringöffnung zu N-Acetoacetyl-amidoschwefelsäure beginnen sollte, so dürfte der weitere Abbau zu körpereigenen Stoffen führen.

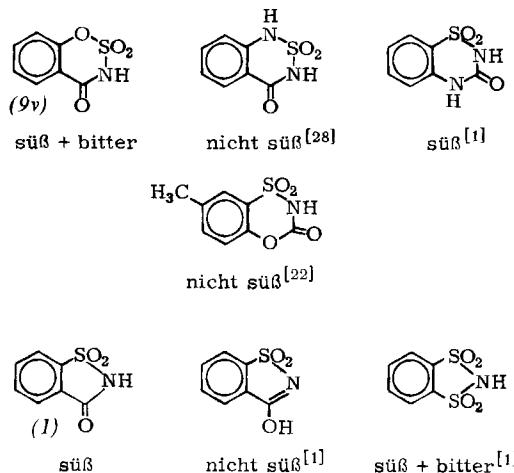
Auch aus diesem Grund bevorzugen wir die Salze der 6-Methyl-oxathiazinondioxide: Sie sind Derivate der Acetessigsäure.

Wie schon an anderen Süßstoffen beobachtet^[1, 7], führt jede funktionelle Abwandlung des Systems zum völligen Verlust des süßen Geschmacks. Schema 2 zeigt einige Abwandlungsprodukte, die jeden Süßgeschmack vermissen lassen.



Schema 2

Im Schema 3 sind einige Benzoheterocyclen zusammengestellt, die teils süß, teils nicht süß schmecken. Danach scheint es weiterhin schwierig, die Eigenschaft des Süßgeschmacks für eine bestimmte Verbindung vorherzusagen.



Schema 3

Möglicherweise wird die Anwendung der Hansch-Analyse^[29] auf die Probleme der Süßwirkung einen vertieften Einblick in die zugrundeliegenden Prinzipien bringen.

Wir danken Herrn Dr. H. Bestian für sein reges Interesse und zahlreiche wertvolle Diskussionen.

Eingegangen am 27. Juli 1973 [A 969]

[1] Zusammenfassungen: C. Runti, Bull. Soc. Pharm. Bordeaux 101, 197 (1962); R. J. Wicker, Chem. Ind. (London) 1966, 1708.

[2] S. Kojima u. H. Ichibagase, Chem. Pharm. Bull. 14, 961 (1966).

[3] L. Golberg, C. Parekh, A. Patti u. K. Soike, Toxicol. Appl. Pharmacol. 14, 654 (1969).

- [4] G. T. Bryan u. E. Ertürk, *Science* **167**, 996 (1970).
 [5] G. T. Bryan, E. Ertürk u. O. Yoshida, *Science* **168**, 1238 (1970).
 [6] R. S. Shallenberger u. T. E. Acree, *Nature* **216**, 480 (1967).
 [7] B. Unterhalt, *Deut. Apoth.-Ztg.* **110**, 289 (1970).
 [8] L. B. Kier, *J. Pharm. Sci.* **61**, 1394 (1972).
 [9] Zusammenstellung s. A. van Eijk, *Gordian* **73**, 44 (1973).
 [10] R. H. Mazur, J. M. Schlatter u. A. H. Goldkamp, *J. Amer. Chem. Soc.* **91**, 2684 (1969).
 [11] S. Yamaguchi, T. Yoshikawa, S. Ikeda u. T. Ninomiya, *Agr. Biol. Chem.* **34**, 181, 187 (1970).
 [12] K. Clauß u. H. Jensen, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 119.
 [13] D. Kobelt, E. F. Paulus u. K. Clauß, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3627.
 [14] K. Clauß u. H. Jensen, DOS 2001017 (1970), Farbwerke Hoechst; *Chem. Abstr.* **75**, 129 843 e (1971).
 [15] K. Clauß, H.-J. Friedrich u. H. Jensen, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
 [16] K. Clauß u. H. Jensen, *Dtsch. Pat.-Anm. Nr. P 22 64 235.9* (1972), Farbwerke Hoechst.
 [17] K. Clauß, H. Jensen u. E. Lück, *Dtsch. Pat.-Anm. Nr. P 22 28423.7* (1972), Farbwerke Hoechst.
 [18] H. Vorbrüggen, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1631.
 [19] J. B. Cohen u. H. W. Dudley, *J. Chem. Soc.* **97**, 1745 (1910).
 [20] Vgl. F. Effenberger, *Angew. Chem.* **81**, 374 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* **8**, 295 (1969).
 [21] K. Clauß u. G. Lohaus, DOS 2024694 (1970), Farbwerke Hoechst; *Chem. Abstr.* **76**, 72 565 e (1972).
 [22] G. Lohaus, *Chem. Ber.* **105**, 2791 (1972); DBP 1230017 (1965); Farbwerke Hoechst; *Chem. Abstr.* **68**, 68 714 v (1968).
 [23] K. Clauß, H. Jensen u. H. Schnabel, *Dtsch. Pat.-Anm. Nr. P 23 27 804.8* (1973), Farbwerke Hoechst.
 [24] G. M. Atkins jr. u. E. M. Burgess, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 6135 (1972).
 [25] R. Die et al., *J. Heterocycl. Chem.* **9**, 973 (1972).
 [26] R. Graf, *Liebigs Ann. Chem.* **661**, 118 (1963).
 [27] E. J. Moriconi u. Y. Shimakawa, *J. Org. Chem.* **37**, 196 (1972).
 [28] E. Cohen u. B. Clarberg, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 1994 (1962).
 [29] *Advan. Drug Res.* **6** (1971).
 [30] L. M. Beidler, *Advan. Chem. Ser.* **56**, 1 (1966).
 [31] J. Herrmann, *Lebensm.-Ind.* **20**, 13 (1973).

Methylchlorphosphane und Folgeprodukte

Von Horst Staendeke und Hanß-Jerg Kleiner^[*]

Herrn Professor Werner Schultheis zum 70. Geburtstag gewidmet

Methyldichlorphosphoran und Dimethylchlorphosphoran sind nur recht schwierig zu erhalten. Die Leichtigkeit, mit der aus ihnen zahlreiche Folgeprodukte hergestellt werden können, ist ein Zeichen für die hohe Reaktivität dieser Organohalogenphosphane. Anwendungsmöglichkeiten solcher Organophosphor-Verbindungen liegen u. a. auf dem Gebiet des Pflanzenschutzes, des Korrosionsschutzes und des Flammenschutzes sowie der Katalyse von Gasphasenreaktionen, z. B. der Entschwefelung von Gasgemischen.

1. Einleitung

Die große Zahl von Veröffentlichungen auf dem Gebiet der Organophosphor-Verbindungen ist ein Maß für das Interesse, das dieser Stoffklasse entgegengebracht wird. Dies gilt sowohl für die Synthese neuer Verbindungen als auch für die Einführung phosphorhaltiger funktioneller Gruppen in andere Moleküle, um ihre chemischen oder physikalischen Eigenschaften zu verändern.

So lassen sich beispielsweise durch die hydrolysebeständige Fixierung des Dimethylphosphinoxid-Restes, $(\text{CH}_3)_2\text{P}(\text{O})-$, an organischen Verbindungen vielfältige, sehr unterschiedliche Effekte erzielen wie Löslichkeitssteigerung, Erhöhung der Oberflächenaktivität und antistatische Wirkung.

Besondere Bedeutung hat in jüngster Zeit die durch einen solchen Einbau erreichbare Verringerung der Entflamm-

barkeit brennbarer Verbindungen erlangt. Aufgrund des hohen Phosphorgehalts in dem kleinen Molekülrest wird eine genügende Schutzwirkung bereits durch Einbau relativ geringer Mengen der Phosphorkomponente ermöglicht. Hierdurch wird das Grundgerüst der polymeren Verbindung so wenig verändert, daß ihre sonstigen physikalischen und anwendungstechnischen Eigenschaften weitgehend erhalten bleiben.

Die Methylverbindungen sollen hier wegen ihrer relativ schwierigen Zugänglichkeit und ihrer besonderen Eigenschaften behandelt werden. (Zusammenfassungen über Organophosphor-Verbindungen s.^[1,2].)

Die Methylchlorphosphane sind farblose, unzersetzte destillierbare Flüssigkeiten (CH_3PCl_2 : $K_p = 82^\circ\text{C}^{[3]}$, $F_p = -80^\circ\text{C}^{[17]}$, $d_{20} = 1.30^{[3]}$, $n_{D}^{20} = 1.4940^{[3]}$; $(\text{CH}_3)_2\text{PCl}$: $K_p = 79^\circ\text{C}^{[3]}$, $F_p = -2^\circ\text{C}^{[17]}$, $d_{20} = 1.07^{[3]}$, $n_{D}^{20} = 1.4760^{[3]}$), die sich in inerten organischen Lösungsmitteln gut lösen; wegen ihrer großen Feuchtigkeits- und Lustempfindlichkeit [$(\text{CH}_3)_2\text{PCl}$ ist bei Luftzutritt selbstentzündlich] sind für alle Operationen besondere Apparaturen erforderlich.

[*] Dr. H. Staendeke
Knapsack AG, 5033 Knapsack
Dr. H.-J. Kleiner
Farbwerke Hoechst AG
623 Frankfurt (Main) 80