

## Über Isothiazole [1]

VON DR. F. HÜBENETT, DR. F. H. FLOCK, DIPL.-CHEM. W. HANSEL,  
DIPL.-CHEM. H. HEINZE UND CHEM.-ING. HD. HOFMANN

LABORATORIEN DER FIRMA HANS J. ZIMMER, VERFAHRENSTECHNIK, FRANKFURT/MAIN

*Das Ringsystem der nicht annelierten 1,2-Thiazole (=Isothiazole) ist erst in neuester Zeit zugänglich geworden. Vier Synthesen und zahlreiche Umsetzungen eröffnen neue Wege zu Verbindungen, die als Zwischenprodukte und Analoga zu Naturstoffen und bekannten Pharmazeutika Interesse beanspruchen.*

### Einleitung

Isothiazol und Thiazol stehen zum Pyridin in einem ähnlichen Verhältnis wie Thiophen zu Benzol. Dies kommt vor allem in den physikalischen Eigenschaften, auch der Derivate, und in der Ähnlichkeit des Geruches zum Ausdruck, weniger dagegen im chemischen Verhalten.

Thiazole und Benzoisothiazole [2–5] sind lange bekannt. Der Gedanke, den Pyridin- oder Thiazolring bekannter Pharmazeutika durch den Isothiazolring zu ersetzen, hat dagegen erst vor kurzem zu zwei Synthesen dieses heterocyclischen Ringsystems geführt. Weitere Wege, auf denen Isothiazole leicht zugänglich wurden, sind wenig später veröffentlicht worden.

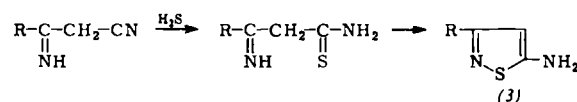
### I. Synthesen

Adams und Slack [6] haben Isothiazol 1956 erstmalig hergestellt. Ihre Synthese geht vom o-Chlorbenzaldehyd aus und benötigt dreizehn Stufen. Wesentliche Zwischenprodukte sind 5-Amino-benzoisothiazol (1) und die daraus durch Oxydation hergestellte 4,5-Isothiazol-

dicarbonsäure (2). Dieser klassische Weg besticht zwar durch seine Eleganz, ist aber für eine industrielle Auswertung kaum gangbar.



Dieselben Autoren gaben auch einen ersten Einblick in die Chemie der Isothiazole [7]. Gleichzeitig zeigten sie eine zweite, einfachere Synthese für in 3-Stellung substituierte 5-Amino-isothiazole auf, die bereits industrielle Verwendung [8] gefunden hat. Ausgangsstoffe zu dieser Synthese sind  $\beta$ -Imino-fettsäurenitrile, die nach Anlagerung von  $H_2S$  durch oxydativen Ringschluß der gebildeten  $\beta$ -Imino-thiofettsäureamide in 3-Alkyl-5-amino-isothiazole (3) umgewandelt werden.



Goerdeler und Mitarbeiter [9–13] haben unabhängig eine ähnliche Methode zum Aufbau des Isothiazolskeletts benutzt und sie verschiedentlich variiert. Sie ge-

[1] 3. Mitteilung. – 2. Mitteilung: F. Hübenett, Hd. Hofmann, Angew. Chem. 75, 420 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 325 (1963).

[2] S. Gabriel u. T. Posner, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 1027 (1895).

[3] S. Gabriel u. G. Stelzner, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 161 (1896).

[4] K. Fries u. G. Brothuhn, Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 1630 (1923).

[5] R. Stollé, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 2095 (1925).

[6] A. Adams u. R. Slack, Chem. and Ind. 1956, 1232; Chem. Abstr. 51, 5050e (1957).

[7] A. Adams u. R. Slack, J. chem. Soc. (London) 1959, 3061.

[8] Bidizole, Sulphonamide Therapy. Firmenschrift der Fa. May & Baker Ltd., Dagenham, England (November 1961).

[9] J. Goerdeler u. H. W. Pohland, Angew. Chem. 72, 77 (1960).

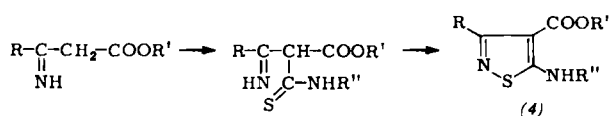
[10] J. Goerdeler u. H. W. Pohland, Chem. Ber. 94, 2950 (1961).

[11] J. Goerdeler, Angew. Chem. 74, 498 (1962).

[12] J. Goerdeler u. H. W. Pohland, Chem. Ber. 96, 526 (1963).

[13] J. Goerdeler u. W. Mittler, Chem. Ber. 96, 944 (1963).

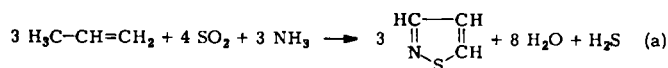
langten so, ausgehend von  $\beta$ -Iminoestern und Senfölen, zu 3-Alkyl-5-amino-isothiazol-4-carbonsäureestern (4).



Durch oxydativen Ringschluß konnten sie so erstmalig Isothiazole mit Hydroxyl-, Alkoxy- oder Aminogruppen in 3-Stellung herstellen [13].

Eine weitere Synthese, die von leicht zugänglichen und billigen Olefinen ausgeht und sowohl Isothiazol als auch seine in 3-, 4- und 5-Stellung substituierten Alkyl- und Aryl-Derivate herzustellen gestattet, ist von uns entwickelt worden [14].

Da sich z. B. Toluol oder p-Xylol mit Schwefeldioxyd und Ammoniak in einer katalytischen Gasphasenreaktion zu Benzonnitril bzw. Terephthalsäure-dinitril [15-17] umsetzen lassen, haben wir bei der analogen Umsetzung von Propylen als Reaktionsprodukt Acrylnitril erwartet. Die Umsetzung der Olefine verläuft jedoch anders und folgt im Fall des Propylens der summarischen Gleichung (a).



Diese Reaktion ist auf Olefine mit drei oder mehr C-Atomen anwendbar. Als Katalysatoren eignen sich aktiviertes Aluminiumoxyd oder Kieselgel, das Oxyde von Aluminium, Titan, Zirkonium oder anderen mehrwertigen Metallen enthält. Bei 300 bis 350 °C erreicht man je nach eingesetztem Olefin Ausbeuten von 25 bis 65%. Aus Isobutylen entsteht 4-Methyl-isothiazol, aus 1-Buten oder 2-Buten Mischungen von 3- und 5-Methyl-isothiazol [18-22], aus  $\alpha$ -Methylstyrol 4-Phenyl-isothiazol und sowohl aus  $\beta$ -Methylstyrol als auch aus Allylbenzol 5-Phenyl-isothiazol [1]. Wenn, wie im Fall der Butene, der Thiophenring entstehen kann, bildet sich dieser in einer Nebenreaktion, wodurch die Isothiophen-Ausbeuten abfallen. Aus Pentenen erhält man beispielsweise bereits mehr Methylthiophene als Äthyl- und Dimethyl-isothiazole.

Isothiazole bilden sich auch, wenn man Acetylene oder Alkohole mit Schwefeldioxyd und Ammoniak umsetzt;

[14] Dt. Pat.-Anm. Z 9032 IV d/12 p (26. Okt. 1961), H. J. Zimmer, Erf.: F. Hübenett, F. H. Flock u. Hd. Hofmann.

[15] Dt. Pat.-Anm. Z 8871 IV b/12 o (22. Juli 1961), H. J. Zimmer, Erf.: F. Hübenett, F. H. Flock u. H. Rempfer.

[16] Dt. Pat.-Anm. Z 9392 IV b/12 o (4. Mai 1962), H. J. Zimmer, Erf.: F. Hübenett, F. H. Flock u. Hd. Hofmann.

[17] Dt. Pat.-Anm. Z 9393 IV b/12 o (4. Mai 1962), H. J. Zimmer, Erf.: F. Hübenett, F. H. Flock u. Hd. Hofmann.

[18] F. Hübenett, F. H. Flock, Hd. Hofmann, Angew. Chem. 74, 653 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 508 (1962).

[19] Dt. Pat.-Anm. Z 9388 IV d/12 p (4. Mai 1962), H. J. Zimmer, Erf.: F. Hübenett, F. H. Flock, Hd. Hofmann u. D. Wollenberg.

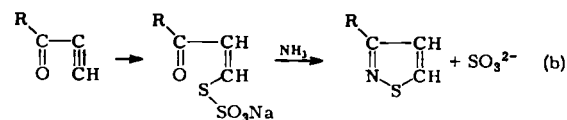
[20] Dt. Pat.-Anm. Z 9389 IV d/12 p (4. Mai 1962), H. J. Zimmer, Erf.: F. Hübenett, F. H. Flock, Hd. Hofmann u. D. Wollenberg.

[21] Dt. Pat.-Anm. Z 9390 IV d/12 p (4. Mai 1962), H. J. Zimmer, Erf.: F. Hübenett, F. H. Flock, Hd. Hofmann u. D. Wollenberg.

[22] Dt. Pat.-Anm. Z 9391 IV d/12 p (4. Mai 1962), H. J. Zimmer, Erf.: F. Hübenett, F. H. Flock, Hd. Hofmann u. D. Wollenberg.

beispielsweise erhält man aus Methylacetylen Isothiazol und aus Isobutanol 4-Methylisothiazol [20].

Eine weitere Synthese, die nicht nur zu Isothiazol und seinen 3-Alkyl-Derivaten [23], sondern auch zu den entsprechenden Isoselenazolen [24] führt, wurde von Wille und Mitarbeitern beschrieben. Sie geht von Aldehyden oder Ketonen mit  $\alpha$ -ständiger Dreifachbindung aus. Durch Anlagerung von Thiosulfat, Rhodanwasserstoffsäure oder Selen-cyanwasserstoffsäure und anschließende Abspaltung von schwefliger Säure oder Cyanwasserstoff in flüssigem Ammoniak gelingt ebenfalls der Ringschluß zu 1,2-Thiazolen bzw. 1,2-Selenazolen [Reaktion (b)].



Diese Synthesen machen die Isothiazole zu einer interessanten Verbindungsklasse, von der bereits zahlreiche Derivate zugänglich sind. Dabei hat jede der bisher erarbeiteten Synthesen ihr besonderes Gewicht, lassen sich doch bisher z. B. die 5-Amino- und die 3-Hydroxy-Derivate nur nach den von Adams und Slack sowie den von Goerdeler gefundenen Methoden herstellen.

Die Bedeutung unserer Synthese sehen wir in ihrer vielseitigen Anwendbarkeit, den einfachen Ausgangsmaterialien und darin, daß die Herstellungskosten bei einer technischen Produktion unter denen vergleichbarer Pyridine liegen würden.

## II. Verlauf der Synthese aus Olefinen

Unsere ursprüngliche Annahme, daß sich aus den Olefinen, analog zur Umsetzung etwa des Toluols, zunächst Nitrile [15-17] bilden, und daß dann nach Anlagerung von Schwefelwasserstoff unter dem oxydativen Einfluß von Schwefeldioxyd oder Schwefel der Ringschluß sich vollziehen würde, hat sich nicht bestätigt. Versuche mit Acrolein oder Acrylnitril haben jedenfalls keine nachweisbare Isothiazol-Bildung ergeben. Unter dieser Annahme wäre aus Methacrylnitril 4-Methyl-isothiazol zu erwarten gewesen. Wir haben jedoch, wenn auch mit geringen Ausbeuten (etwa 10%), nur 4-Cyan-isothiazol erhalten, so daß der Weg über Aldehyde oder Nitrile auszuschließen ist.

Einen Hinweis auf den Reaktionsablauf gibt der Befund, daß aus n-Butenen stets Mischungen von 3- und 5-Methyl-isothiazol entstehen, während sowohl aus Allylbenzol als auch aus  $\beta$ -Methylstyrol nur 5-Phenyl-isothiazol erhalten werden kann. Die Butene scheinen also aus einem Bindungsisomerie-Gleichgewicht heraus zu reagieren, während das Gleichgewicht im Falle der Phenyl-Derivate durch Konjugationseffekte weitgehend zugunsten des  $\beta$ -Methylstyrols verschoben sein dürfte. Man muß daher annehmen, daß der Stickstoff stets in Allyl-Stellung eintritt, während der Schwefel sich an die

[23] F. Wille, L. Capeller u. A. Steiner, Angew. Chem. 74, 467 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 335 (1962).

[24] F. Wille, A. Ascherl, G. Kaupp u. L. Capeller, Angew. Chem. 74, 753 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 553 (1962).

Doppelbindung anlagert, d. h. zunächst tritt wahrscheinlich eine reaktionsfähige Schwefel-Stickstoff-Verbindung auf. Es könnte sich um Thionylimid oder eines seiner Isomeren [25] handeln.

Inzwischen ist Olofson und Mitarbeitern [26] eine neue Isothiazol-Synthese gelungen, die über Trithione und Dithioliumsalze verläuft. Bei dieser Synthese reagieren unsymmetrische Dithioliumsalze bevorzugt in einer Richtung, so daß unsere Synthese über ähnliche schwefelhaltige Heterocyklen verlaufen könnte.

### III. Eigenschaften

Isothiazol und seine Methyl-Derivate sind wasserhelle, neutrale Flüssigkeiten mit ausgeprägtem, dem des Pyridins ähnlichen Geruch und guten Löseeigenschaften.

ten. Sie sind mit allen gebräuchlichen Lösungsmitteln, außer Wasser, unbeschränkt mischbar. Physikalische Daten der von uns neu hergestellten Isothiazol-Derivate sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 1. Löslichkeit, Dichte und Brechungsindex einiger Isothiazol-Derivate bei 20 °C

	Löslichkeit [Gew.-%]		d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
	von Wasser	in Wasser		
Isothiazol	6,6	3,4	1,1706	1,5324
3-Methyl-isothiazol	6,6	3,6	1,0924	1,5209
4-Methyl-isothiazol	2,5	1,8	1,0866	1,5248
5-Methyl-isothiazol	7,0	3,2	1,1060	1,5212

Eine große Zahl weiterer Isothiazol-Derivate ist in den unter [7] und [10–13] zitierten Arbeiten angeführt [\*]. Wir haben in die Tabellen auch früher zitierte Derivate aufgenommen, wenn wir glaubten, die physikalischen Daten auf Grund der von uns hergestellten größeren Mengen genauer angeben zu können.

Tabelle 2. Schmelz- und Siedepunkte einiger Isothiazol-Derivate

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Fp [°C]	Kp [°C/Torr]
–H	–H	–H		115/760 [7]
–CH <sub>3</sub>	–H	–H		134/760 [7]
–H	–CH <sub>3</sub>	–H		146/760
–H	–H	–CH <sub>3</sub>		142,5/760
–H	–C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	–H	36–37	
–H	–H	–C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	44–45	
–H	–CN	–H	87	
–H	–NO <sub>2</sub>	–H	87	
–CH <sub>3</sub>	–NO <sub>2</sub>	–H	3	103/10 [7]
–H	–NO <sub>2</sub>	–CH <sub>3</sub>	36	99/9
–H	–CH=CH–NO <sub>2</sub>	–H	139–140	
–H	–NH <sub>2</sub>	–CH <sub>3</sub>	84–85	141–143/20
–H	–NH–CO–CH <sub>3</sub>	–CH <sub>3</sub>	93	
–H	–CH=CH–COOH	–H	190–191	
–H	–CH=C–C(=O)N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	–H	212	
–H	–CHO	–H	58	
–H	–SO <sub>3</sub> H	–H	262 (Zers.)	
–H	–SO <sub>2</sub> Cl	–H	63	128/15
–H	–SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	–H	96–97	
–CH <sub>3</sub>	–SO <sub>3</sub> H	–H	278 (Zers.)	
–CH <sub>3</sub>	–SO <sub>2</sub> Cl	–H		130/15
–CH <sub>3</sub>	–SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	–H	77–78	
–H	–SO <sub>3</sub> H	–CH <sub>3</sub>	236 (Zers.)	
–H	–SO <sub>2</sub> Cl	–CH <sub>3</sub>	6	133/15
–H	–SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	–CH <sub>3</sub>	111–112	
–H	–CH <sub>3</sub>	–SO <sub>3</sub> H [*]	266	
–H	–CH <sub>3</sub>	–SO <sub>2</sub> Cl [*]		120/15
–H	–CH <sub>3</sub>	–SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> [*]	118	
–CH <sub>3</sub>	–CH <sub>3</sub>	–H		168/750
–H	–CH <sub>3</sub>	–CH <sub>3</sub>		171/750
–H	–H	–CH=CH–C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –m–NO <sub>2</sub>	160–161	
–H	–CH <sub>3</sub>	–CH=CH–C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –m–NO <sub>2</sub>	113,5–114	
–H	–NO <sub>2</sub>	–CH=CH–C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –m–NO <sub>2</sub>	194–196	
–H	–NO <sub>2</sub>	–CH=CH–C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	97–98	
–H	–Cl	–H		145/760
–CH <sub>3</sub>	–Cl	–H		160/760
–H	–Cl	–CH <sub>3</sub>		164/760
–H	–CH <sub>2</sub> Cl	–H		100/200
–Cl	–CH <sub>3</sub>	–H [*]		188/760
–H	–Br	–H	32	88–91/48
–CH <sub>3</sub>	–Br	–H	32	183/760

[\*] Die Konstitution ist noch fraglich.

[25] M. Becke-Goehring, Z. anorg. Chem. 268, 47 (1952).

[26] R. A. Olofson, Harvard University, persönliche Mitteilung 1963.

[\*] Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen sind noch folgende Arbeiten erschienen: D. Buttimore, D. H. Jones, R. Slack u. K. R. H. Wooldridge, J. chem. Soc. (London) 1963, 2032; J. Goerdeler u. H. Horn, Chem. Ber. 96, 1551 (1963).

Eine Prüfung der toxikologischen Eigenschaften von Isothiazol, 4-Methyl-isothiazol und Isothiazol-4-carbonsäure an weißen Mäusen und Ratten [27] hat ergeben, daß Isothiazol 10- bis 15-mal giftiger ist als Pyridin, während 4-Methyl-isothiazol nur etwa 25 % der Toxizität des Isothiazols besitzt. Da die Isothiazol-4-carbonsäure eine noch geringere Toxizität aufweist, wird man annehmen dürfen, daß das methylierte Derivat im Organismus zur Säure oxydiert wird. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3. Vergleich der akuten Toxizität von Isothiazol, 4-Methyl-isothiazol, Isothiazol-4-carbonsäure und Pyridin [27].

	LD 50 [mg/kg]	
	oral	intraperitoneal
Isothiazol	81 (46–125)	53 (31–82)
4-Methyl-isothiazol	280 (195–405)	255 (210–340)
Isothiazol-4-carbonsäure	> 800	> 800
Pyridin	1450 (1300–1630)	562 (465–680)

Gruppen weißer Ratten (Körpergewicht: 170–210 g) erhielten geometrisch steigende Dosen der genannten Stoffe, gelöst in 20-proz. Tween 20, oral mit der Schlundsonde oder intraperitoneal (5 ml pro kg Körpergewicht). Die LD 50 (dosis letalis für 50 % der Versuchstiere) wurde 48 Std. später bestimmt und nach der Methode von *Litchfield* und *Wilcoxon* [28] berechnet. Die Zahlen in Klammern geben die Streuung mit 19/20 Wahrscheinlichkeit an.

Ratten erhielten außerdem 10 Tage lang täglich 20 mg Pyridin, Isothiazol und 4-Methylisothiazol pro kg Körpergewicht. Wahrnehmbare Vergiftungserscheinungen traten nicht auf. Eine kumulative Wirkung kleiner, subtoxischer Dosen scheint also nicht vorzuliegen [27].

#### IV. Umsetzungen

Bereits die Veröffentlichungen von *Adams* und *Slack* [7] lassen einige chemische Eigenschaften der Isothiazole erkennen, die wir weiter untersucht haben. So ergibt sich, daß Carboxylgruppen in der 3- und 5-Stellung der Isothiazole sehr leicht decarboxyliert werden, während die Isothiazol-4-carbonsäure sehr beständig ist.

4-Methyl-isothiazol läßt sich in der Gasphase bei Gegenwart von Wasserdampf mit Luft zu Mischungen von Isothiazol-4-carboxaldehyd und -4-carbonsäure oxydieren [29]. Nach analogen Umsetzungen des 3- und 5-Methylisothiazols haben wir als Hauptprodukt nur Isothiazol isolieren können, also das Decarboxylierungsprodukt der intermediär entstandenen Säuren. Aus 3-Methyl-isothiazol entsteht daneben in geringer Ausbeute eine sehr unbeständige Verbindung ( $F_p = 25$  bis  $30^\circ\text{C}$ ), deren Geruch dem des Benzaldehyds ähnelt und die ammoniakalische Silbersalz-Lösung reduziert. Vermutlich handelt es sich um den Isothiazol-3-carboxaldehyd.

Isothiazol-4-carboxaldehyd besitzt einen Bittermandelgeruch und gibt normale Aldehyd-Reaktionen; z. B. kondensiert er mit Nitromethan zu 1-Isothiazolyl-2-nitroäthylen, und durch

Umsetzung mit Malonester ist das Isothiazol-Analoge der Zimtsäure zugänglich.

Auch die Reaktivität der Methylgruppen ist von der Stellung am Isothiazolkern abhängig. Kondensationsreaktionen sind mit 5-Methyl-isothiazol möglich, während man beim 3- und 4-Methyl-isothiazol keine Umsetzungen beobachtet. Die Reaktivität der Methylgruppe in 5-Stellung ist jedoch nicht sehr ausgeprägt; eine Kondensation mit Benzaldehyd gelingt nicht, während die Umsetzung mit 3-Nitrobenzaldehyd zum 1-Isothiazolyl-2-(3-nitrophenyl)äthylen führt. Die Aktivität der Methylgruppe in 5-Stellung läßt sich durch Einführung einer Nitrogruppe in die 4-Stellung steigern, so daß in diesem Fall bereits mit Benzaldehyd eine Kondensation möglich ist. Umsetzungen mit Formaldehyd haben harzartige Produkte ergeben, die nicht näher untersucht worden sind.

Gegen Oxydationsmittel verhalten sich die Isothiazole unterschiedlich. So haben alle Versuche zur Gewinnung von Amin- oder Sulfoxyden durch Umsetzung mit Wasserstoffperoxyd zur Zerstörung des Ringsystems geführt; in den Reaktionsprodukten ist Ammoniumsulfat nachzuweisen. Dagegen sind die Isothiazole gegen Kaliumpermanganat recht beständig, was *Adams* und *Slack* [6] bei ihrer ersten Synthese der 4,5-Isothiazol-dicarbonsäure und wir zum Konstitutionsbeweis des 4-Methyl-isothiazols durch Oxydation zur bekannten 4-Carbonsäure ausgenutzt haben. Auch Chromsäure läßt sich zur Oxydation von Methylgruppen der Isothiazole verwenden.

Trotzdem ist es überraschend, daß Isothiazol selbst nach mehrtägiger Behandlung mit Nitriersäure bei  $150^\circ\text{C}$  zum größten Teil unverändert zurückgewonnen werden kann. Die Nitrierung gelingt jedoch leicht – und mit Ausbeuten um 90 % – wenn man dafür sorgt, daß Schwefeltrioxyd mindestens im molaren Verhältnis zugegen ist [30]. Die Nitrogruppe tritt dabei stets in die 4-Stellung ein. 4-Methyl-isothiazol läßt sich deshalb nicht nitrieren.

Bei der Sulfonierung liegen die Verhältnisse ähnlich. Bei Gegenwart von überschüssigem Schwefeltrioxyd tritt die Sulfonylgruppe ebenfalls in die 4-Stellung ein; die Ausbeuten erreichen etwa 90 % [31]. Im Gegensatz zur Nitrierung gelingt es aber auch vom 4-Methyl-isothiazol eine Sulfonsäure zu isolieren, wenn auch mit geringeren Ausbeuten. Die Auswertung der kernmagnetischen Resonanzspektren macht das Vorliegen der 5-Sulfonsäure wahrscheinlich [32].

Auch bei der Chlorierung und Bromierung wird bevorzugt in 4-Stellung substituiert [33]. Die Reaktionsprodukte sind jedoch stets mit anderen Halogen-Derivaten verunreinigt. So erhält man bei der Chlorierung von Isothiazol mit 30 bis 40 % Ausbeute 4-Chlor-isothiazol. Die gaschromatographische Untersuchung ergab, daß daneben vier weitere chlorierte Produkte,

[27] P. Holtz u. E. Westermann, Pharmakologisches Institut der Universität Frankfurt/Main.

[28] J. P. Litchfield u. F. Wilcoxon, J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949).

[29] Dt. Pat.-Anm. Z 9808 IVd/12p (7. Dez. 1962), H. J. Zimmer, Erf.: F. Hübenett, Hd. Hofmann u. S. Füllert.

[30] Dt. Pat.-Anm. Z 9634 IVd/12p (1. Sept. 1962), H. J. Zimmer, Erf.: F. Hübenett u. H. Heinze.

[31] Dt. Pat.-Anm. Z 9956 IVd/12p (5. März 1963), H. J. Zimmer, Erf.: F. Hübenett u. H. Heinze.

[32] A. Mannschreck, persönliche Mitteilung.

[33] Dt. Pat.-Anm. Z 10205 IVd/12p (1. Juli 1963), H. J. Zimmer, Erf.: F. Hübenett u. H. Heinze.

offensichtlich auch zweifach chlorierte Derivate, in Ausbeuten von 3 bis 7 % entstehen. Bei der Halogenierung kann die Substitution auch in der Seitenkette erfolgen. Die Chlorierung von 4-Methyl-isothiazol unter Bestrahlung ergibt beispielsweise das 3-Chlor- und 4-Chlormethyl-Derivat in annähernd gleichen Mengen.

Die Konstitution der als Hauptprodukte gewonnenen 4-Halogen-isothiazole geht aus den IR-Spektren hervor, die bei allen 4-substituierten Derivaten je eine starke Bande bei  $855 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  und  $782 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$  aufweisen, die bei den anderen Derivaten nicht vorhanden sind. Außerdem lassen sich die 4-Halogen-isothiazole nicht mehr nitrieren, während 3-Methyl-5-brom-isothiazol leicht in das 4-Nitro-Derivat überführt werden kann [7]. Die in der Seitenkette chlorierten Produkte bilden einerseits mit Pyridin quartäre Produkte, andererseits läßt sich das Chlor durch Kochen mit alkoholischer Natronlauge abspalten und bestimmen.

Während wir die Halogenierungen meist oberhalb  $100^\circ\text{C}$  durchführten, konnte Goerdeler [13] die in 3-Stellung mit der Hydroxy-, Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Isothiazole mit fast theoretischen Ausbeuten in Essigsäure/Wasser bei Zimmertemperatur bromieren. Leider läßt sich diese Methode nicht auf Isothiazol selbst oder seine Methyl-Derivate übertragen. Bei Zimmertemperatur ist der Umsatz selbst nach Tagen gering. Unter sonst gleichen Bedingungen erhielten wir bei Siedetemperatur in 5 Stunden aus 3-Methyl-isothiazol das 4-Brom-Derivat bei einem Umsatz von 88 % mit einer Ausbeute von fast 80 %, während 4-Brom-isothiazol nur mit weniger als 20 % Ausbeute bei einem Umsatz von 56 % erhalten werden konnte.

Isothiazole treten mit starken Säuren und Lewis-Säuren (z. B.  $\text{SO}_3$ ) zu definierten Addukten im Molverhältnis 1:1 zusammen. Quaternierungsreaktionen sind möglich, verlaufen aber deutlich langsamer als die des Pyridins. Wir haben die Produkte aus Isothiazol und Methyljodid ( $\text{Fp} = 149^\circ\text{C}$ ) oder Äthyljodid ( $\text{Fp} = 103^\circ\text{C}$ ) sowie aus 4-Methyl-isothiazol und Methyljodid ( $\text{Fp} = 121^\circ\text{C}$ ) hergestellt.

Wie zu erwarten, führt eine Hydrierung des Isothiazol-Ringsystems leicht zur Ringaufspaltung. Trotzdem lassen sich Nitro-Derivate der Isothiazole unter milden Bedingungen zu Aminen reduzieren, z. B. mit Eisen(II)-Salzen in ammoniakalischer Alkohollösung oder mit Eisen und Salzsäure in der Kälte.

Die Aminogruppen in 4- und 5-Stellung geben die üblichen Reaktionen aromatischer Amine. Sie lassen sich z. B. diazotieren und zu Farbstoffen kuppeln. 3-Amino-isothiazole verhalten sich bei der Diazotierung in-

teressanterweise anders; als Hauptprodukt entsteht aus 3-Amino-5-phenyl-isothiazol, analog zum Verhalten aliphatischer Amine, die 3-Hydroxy-Verbindung [13]. Die Monoacetylierung der Amino-isothiazole ist möglich.

Die von Goerdeler [13] erstmalig beschriebenen 3-Hydroxy-isothiazole scheinen, im Gegensatz zu den Pyridonen, vorwiegend in der Enolform vorzuliegen und sowohl gegen Oxydationen wie Hydrierungen sehr empfindlich zu sein. Sie geben eine Eisen(III)chlorid-Reaktion (Rotfärbung) und sind saurer als 2-Hydroxy-pyridin und Phenol [13].

## V. Verwendungsmöglichkeiten

Trotz der kurzen Zeitspanne seit der ersten Veröffentlichung über Isothiazol wird ein Derivat bereits industriell erzeugt. Unter dem Handelsnamen Bidizole® ist das Sulfonamid aus 3-Methyl-5-amino-isothiazol und p-Aminobenzolsulfonsäure [8] auf dem Markt.

Wegen der Ähnlichkeit von Pyridin- und Isothiazol-Derivaten dürften Isothiazole zunächst zur Synthese von Analoga bekannter Pharmazeutika und Naturstoffe Verwendung finden. So könnten die 4-Amino-isothiazol-Analoga von Sulfathiazol® und Sulfapyridin® oder die Derivate der 3- und 5-Methyl-4-amino-isothiazole, die durch das von uns entwickelte Syntheseverfahren erstmalig oder leichter zugänglich geworden sind, eine nähere Untersuchung wert sein. Verbindungen wie Isothiazolyl-alanin oder -äthylamin, deren Herstellung aus dem leicht zugänglichen Isothiazol-4-carboxaldehyd keine Schwierigkeiten bereiten dürfte, stehen strukturell dem Histidin und Histamin nahe. Das Studium der Einwirkung naturstoff-analoger Isothiazol-Derivate auf den Stoffwechsel normaler und entarteter Zellen sollte zu nützlichen Erkenntnissen führen. Die Verwandtschaft der Isothiazol-carbonsäuren zur Nicotin- und Isonicotinsäure legt eine pharmazeutische Prüfung der Isothiazolcarbonsäure-hydrazide nahe. Vom Isothiazol abgeleitete Farbstoffe sind sowohl durch Diazotierung – z. B. der 4-Amino-Verbindungen – als auch durch Kondensationen zu Azomethinen zugänglich, für die vorzugsweise 5-Methyl-isothiazol, Isothiazol-4-carboxaldehyd und die Amino-Verbindungen in Frage kommen.

Isothiazol und seine Methyl-Derivate, besonders das 4-Methyl-Derivat, sind vorzügliche Lösungsmittel. Anorganische Salze wie  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  und  $\text{ZnCl}_2$  sind in Isothiazol löslich. Der Verteilungsfaktor für Phenol zwischen 4-Methyl-isothiazol und Wasser beträgt etwa 50, der für Pyridin 5. Da die Isothiazole mit Wasser Azeotrope bilden und bei der Wahl eines Derivates geeigneter Siedelage leicht destillativ abgetrennt werden können, eignen sie sich gut für Extraktionen [34].

Eingegangen am 29. Mai 1963 [A 334]

[34] Dt. Pat.-Anm. Z 9394 IVb/12 o (4. Mai 1962), H. J. Zimmer, Erf.: F. Hübenett u. H. Heinze.