

*Umsetzung von Diphenyl-*i*-butyl-sulfoniumtetrafluorborat mit Tritylnatrium:* Zu einer Suspension von 40 mMol Diphenyl-*i*-butyl-sulfoniumtetrafluorborat in 30 ccm Di-n-amyläther wurden unter Rühren bei 50° 40 mMol Tritylnatrium in 150 ccm Di-n-amyläther getropft. Gleichzeitig wurde durch den Kolben ein langsamer Stickstoffstrom geleitet, um die bei der Reaktion entstehenden Gase fortzuführen. Die austretenden Gase wurden in eine mit festem CO₂ gekühlte Falle, die 10 ccm Methylcyclohexan enthielt, geleitet. Das Zutropfen des Tritylnatriums dauerte etwa 2 Std.

Die in der Kühlfalle angesammelten Reaktionsprodukte wurden an einer 7 m langen Silikonfett/Na-Capronat/Sterchamol-Säule gaschromatographisch analysiert. Isobutylen und Methylcyclopropan wurden durch Vergleich mit authent. Präparaten identifiziert. Die Gesamtausbeute betrug etwa 35% d. Th. Das Verhältnis war etwa Isobutylen: Methylcyclopropan = 3:1.

JOACHIM GOERDELER und HERMANN W. POHLAND

Über Isothiazole, I

Darstellung und Oxydation einiger β -Amino-thiocrotonamide¹⁾

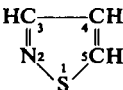
Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 2. Mai 1961)

Einige neue β -Amino-thiocrotonamide wurden durch Schwefelwasserstoff-Anlagerung an β -Aminonitrile sowie durch Addition von Acylsenfölen an β -Aminocrotonester erhalten. Die Oxydation dieser und schon bekannter entsprechender Verbindungen ergab substituierte 5-Amino-isothiazole.

Es ist eine bemerkenswerte Tatsache, daß einige heterocyclische Systeme zuerst als zweikernige Benzoverbindungen erhalten worden sind. Hierfür ist offenbar die gute Zugänglichkeit geeigneter *o*-Derivate des Benzols verantwortlich; auch können Stabilitäts- und Isolierungseigenheiten für diesen Primat eine Rolle spielen.

Zu diesen Systemen gehört das Isothiazol



Sowohl 1.2-Benzo-isothiazol²⁾ als auch 2.1-Benzo-isothiazol³⁾ wurden schon vor längerer Zeit beschrieben. Die einkernige Grundverbindung haben erst vor wenigen Jahren A. ADAMS und R. SLACK⁴⁾ dargestellt. Ihr Weg folgte — zunächst — der historischen Linie: Durch oxydativen Abbau des bekannten 5-Amino-1.2-benzisothiazols⁵⁾ gelangten sie zur Isothiazol-dicarbonsäure-(4.5), die dann über eine Reihe von Zwischenverbindungen in das Isothiazol selbst umgewandelt wurde.

¹⁾ Auszug aus der Dissertat. H. POHLAND, Univ. Bonn 1960; vorläufige Mitteil.: J. GOERDELER und H. POHLAND, *Angew. Chem.* **72**, 77 [1960].

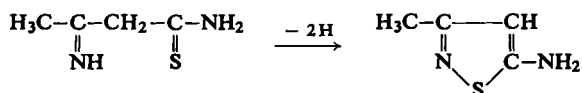
²⁾ R. STOLLÉ und Mitarbb., *Angew. Chem.* **36**, 159 [1923]; *Ber. dtsch. chem. Ges.* **58**, 2095 [1925].

³⁾ S. GABRIEL und Mitarbb., *Ber. dtsch. chem. Ges.* **28**, 1025 [1895]; **29**, 160 [1896].

⁴⁾ *Chem. and Ind.* **1956**, 1232.

⁵⁾ K. FRIES und G. BROTHUHN, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **56**, 1630 [1923].

Etwas später⁶⁾ fanden die gleichen Autoren ein anderes, viel einfacheres Verfahren, das durch die folgende Reaktionsgleichung wiedergegeben wird:

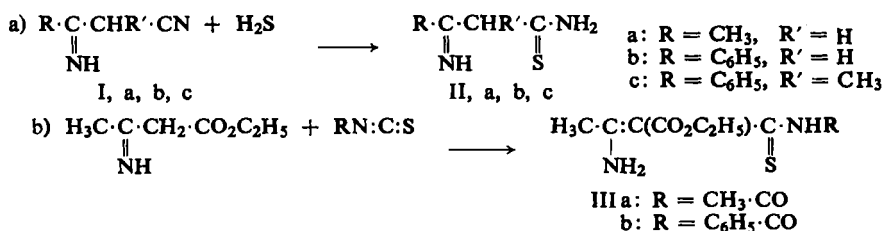


Es benutzt die dehydrierende Cyclisierung geeigneter Aminothiole, die schon in manchen anderen Fällen, insbesondere bei der Synthese von 1.2.4-Thiodiazolen⁷⁾, zum Erfolg geführt hat.

Gestützt auf eigene Erfahrungen dieser Art⁸⁾ haben wir ohne Kenntnis der zunächst in Patentanmeldungen publizierten Arbeiten der beiden genannten Autoren die gleiche Methode zum Eingang in das Isothiazol-Gebiet benutzt. Im folgenden teilen wir unsere Beobachtungen hierzu mit, soweit sie von den schon publizierten⁶⁾ abweichen bzw. Neues bringen.

1. β -IMINO-THIOAMIDE

Die geeigneten, offenkettigen Ausgangsverbindungen wurden auf zwei Wegen hergestellt:



Verfahren a) benutzt die in verschiedenen Beispielen bekannten Additionsverbindungen von Nitrilen an andere Nitrile.

Für Ia (dimeres Acetonitril) haben ADAMS und SLACK⁶⁾ die Anlagerung von Schwefelwasserstoff beschrieben; unsere Herstellungsweise unterscheidet sich in Lösungsmittel und Katalysator (Äthanol/KOH). Gleichartig wurden Iib und Iic gewonnen, wobei jedoch unter Druck (in Methylenechlorid bzw. Chloroform) gearbeitet wurde. Die Ausbeuten lagen zwischen 60 und 80% d. Th.

Methode b) geht auf Arbeiten von H. BEHREND und Mitarbb.⁹⁾ zurück. Diese ließen Methyl- und Phenylsenföl auf β -Imino-buttersäureester (tautomer: β -Aminocrotonester) einwirken. Die Konstitution der Addukte wurde von den Genannten im bezeichneten Sinn durch Abbaureaktion gesichert. Dennoch wird man nicht ohne weiteres in jedem Fall Addition an die CH_2 -Gruppe des Iminobuttersäureesters an-

⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 1959, 3061; dort auch die vorhergegangenen Patentanmeldungen.

⁷⁾ M. MATSUI, Mem. Coll. Engng., Kyoto Imp. Univ. 2, 401 [1910]; S. ISHIKAWA, Sci. Pap. Inst. phys. chem. Res. [Tokyo] 3, 147 [1925]; 7, 277 [1928]; C. 1925 II, 2206; 1928 I, 1764; besonders F. KURZER, J. chem. Soc. [London] 1955, 1, 2288 und spätere Mitteilungen.

⁸⁾ J. GOERDELER und A. FINCKE, Chem. Ber. 89, 1033 [1956]; J. GOERDELER und J. KANDLER, Chem. Ber. 92, 1679 [1959].

⁹⁾ Liebigs Ann. Chem. 314, 224 [1901]; 329, 341 [1903]; s. a. H. HENNICKE, Liebigs Ann. Chem. 344, 19 [1906].

nehmen dürfen. Die wechselnden Ergebnisse (d. h. auch Reaktion an der NH-Gruppe) bei Acylierung¹⁰⁾ und bei Isocyanat-Addition⁹⁾ warnen davor.

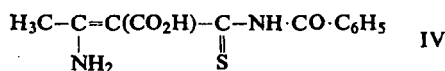
Das Senfö-Additionsverfahren wurde von uns einerseits auf mehrere andere Klassen mit aktiven Methylenverbindungen ausgedehnt (worüber in folgenden Mitteilungen berichtet werden soll), andererseits auf Acylsenföle. Gerade die letzteren bieten auf Grund ihrer höheren Aktivität und der Abspaltbarkeit des Acylrestes manche neue Möglichkeiten.

Die in verdünntem Alkali löslichen Verbindungen IIIa und IIIb sind erheblich tiefer farbig (orange bis rot) als die entsprechenden Alkyl- oder Arylderivate bzw. die blaßgelben Verbindungen II. Auch die jüngst¹¹⁾ durch Acylierung von Thiobenzamid hergestellten Verbindungen mit der gleichen Gruppierung $\text{R}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$ zeigen diese Farbe. Verursacht wird sie hier durch eine Bande bei 450 m μ (log ϵ 2.4–2.7 in Methanol), die gegenüber dem Thiobenzoyl-acetamid¹¹⁾ um 22 m μ hypsochrom verschoben ist; wir vermuten hierin den Einfluß der konjugierten Aminogruppe (vinyloger Thioharnstoff!).

Im IR-Spektrum zeigen die vier untersuchten Verbindungen III kräftige Banden zwischen 1100 und 1175/cm, die wir der $\nu\text{-C}=\text{S}$ -Schwingung zuordnen¹²⁾.

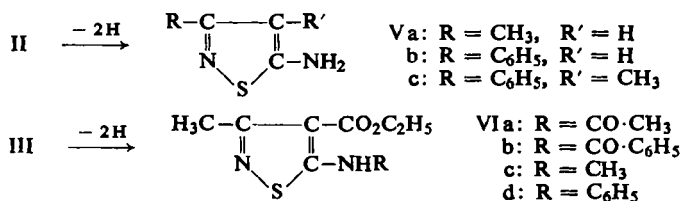
Bei den Verbindungen II scheint eine Verschiebung zu kürzeren Wellen stattgefunden zu haben.

Unter den chemischen Eigenschaften der (längere Zeit stabilen) Verbindungen fiel bei IIIb die leichte alkalische Verseifbarkeit zur freien Carbonsäure IV unter Erhaltung der Kette auf:



2. OXYDATION ZU ISOTHIAZOLEN

Der dehydrierende Ringschluß



läßt sich offenbar mit einer Reihe von Oxydationsmitteln vollziehen (vgl. auch I. c.⁶⁾); trotzdem ist eine Variation von Fall zu Fall empfehlenswert. Grundsätzlich kann so gearbeitet werden, daß man ein Salz von V bzw. VI anstrebt (hier bewährte sich z. B. Brom in Chloroform oder Essigester) oder die freie Base (z. B. mittels Jod + Base oder mit Wasserstoffperoxyd). Der Verlauf derartiger Oxydationen gleicht oft (nicht

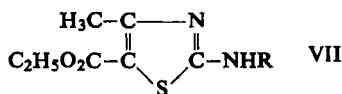
¹⁰⁾ E. BENARY, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 3912 [1909].

¹¹⁾ J. GOERDELER und H. HORSTMANN, Chem. Ber. 93, 663 [1960].

¹²⁾ Vgl. S. SPINNER, J. chem. Soc. [London] 1960, 1239.

immer) einer Titration. Auch Chloramin T eignete sich, benötigte aber längere Zeit. Mit *N*-Brom-benzamidin oder Kaliumhexacyanoferrat(III) hatten wir keinen Erfolg.

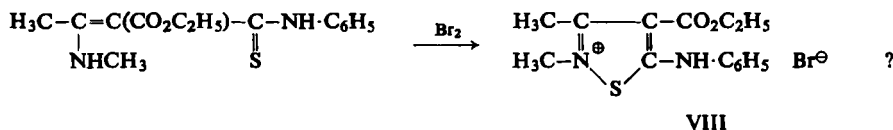
Als Beweis für die angegebenen Isothiazolstrukturen VI sehen wir (neben Analyse, Mol.-Gewicht und Diazotierbarkeit nach Entacylierung) die Nichtidentität mit den Thiazolen VII an (die bei Anlagerung des Senföls an die Aminogruppe möglicherweise bei der Oxydation entstanden wären).



Tab. 1. Schmelzpunkte von Isothiazolen und entsprechenden Thiazolen

R	VI	VII
C ₆ H ₅	71°	98° ¹³⁾
CO·CH ₃	118°	225° ¹⁴⁾
CO·C ₆ H ₅	140°	209°

Auch die von H. HENNICKE¹⁵⁾ beschriebene Additionsverbindung von Phenylsenföls an Methylaminocrotonester ließ sich unter Abgabe von 2 H-Atomen glatt dehydrieren:



Die Untersuchung dieser unter Vorbehalt als Isothiazoliumsals bezeichneten Verbindung wurde zunächst zurückgestellt.

3. EINIGE EIGENSCHAFTEN DER ISOTHIAZOLE

Die Aminoisothiazole V und VI sind farblose, völlig lagerbeständige Verbindungen, die auch thermisch weit stabiler als ihre offenen Vorstufen sind. Im UV-Bereich haben sie Absorptionsmaxima zwischen 210 und 265 m μ .

Eine starke Bande bei 1490–1575/cm und eine mittlere bis starke bei 1380–1445/cm des IR-Spektrums*) können möglicherweise als charakteristische Ringschwingungen der Isothiazole aufgefaßt werden. Die verwandten Heterocyclen Thiazol und 1.2.4-Thiodiazol haben entsprechende Schwingungen bei 1493–1538/cm¹⁶⁾ bzw. 1440 bis 1470¹⁷⁾. (Isothiazol selbst zeigt nach ADAMS und SLACK⁶⁾ eine mittlere Bande bei ca. 1480, eine starke bei 1390/cm.)

Die Basizität der Typen V und VI ist verständlicherweise verschieden. Die letzteren bilden nur noch wasserfrei mit starken Säuren Salze; ein amphoterer Verhalten wurde jedoch nicht beobachtet. Über die p*K*-Werte der primären Amine unterrichtet Tab. 2.

Tab. 2. Scheinbare p*K*_a-Werte einiger 5-Amino-isothiazole (V) in Wasser/Äthanol (1:1)

Va	Vb	Vc
3.42 (in Wasser: 3.59)	2.65	2.75

*) Die IR-Spektren von 3-Phenyl-5-amino-isothiazol (Vb) und von β -Imino- β -phenylthiopropionamid (IIb) sollen in der Kartei „Dokumentation der Molekülspektroskopie“, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., referiert werden.

¹³⁾ M. K. ROUT und H. K. PUJARI, J. Amer. chem. Soc. 75, 4057 [1953].

¹⁴⁾ R. M. DODSON und L. C. KING, J. Amer. chem. Soc. 67, 2242 [1945].

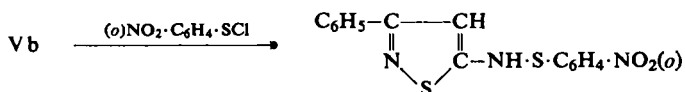
¹⁵⁾ Liebigs Ann. Chem. 344, 19 [1906].

¹⁶⁾ A. TAURINS, Canad. J. Chem. 35, 423 [1957].

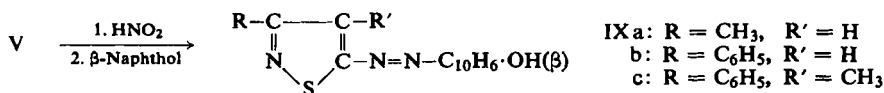
¹⁷⁾ Nach eigenen zahlreichen Aufnahmen.

Auffällig ist die deutlich verminderte Basizität gegenüber dem isomeren 2-Amino-thiazol (pK 5.39 in Wasser¹⁸⁾.) Wenn als Sitz des Protons in den Salzen der Ringstickstoff angesehen wird (wofür Resonanzbetrachtungen sprechen), bedeutet das also eine schwächere Basizität des unmittelbar an Schwefel gebundenen Stickstoffs. Wir sehen hier eine Parallele zu der vorzugsweisen Alkylierung der 5-Amino-1.2.4-thio-diazole in 4-Stellung¹⁹⁾.

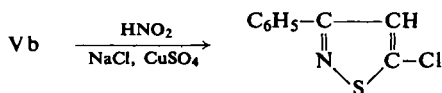
Acylierung der primären Amine (an der Aminogruppe) erfolgte ohne Schwierigkeiten (vgl. l. c.⁶⁾); ebenso glatt ließ sich eine Sulfonylierung durchführen:



Die Diazoniumsalze der Isothiazole können zu Azofarbstoffen gekuppelt werden:

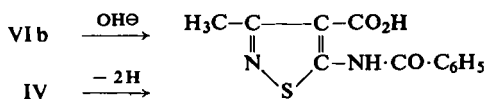


Über eine Sandmeyer-Reaktion erzielten wir (wie auch ADAMS und SLACK⁶⁾ bei der Methylverbindung) Austausch der Aminogruppe gegen Chlor:



Die saure Hydrolyse von VI zu den primären Aminen erfolgte nicht glatt; in einem Beispiel wurde jedoch das Amin nach Diazotierung als Azofarbstoff isoliert. Diese Hydrolyseversuche wurden nicht weiter verfolgt, da sich inzwischen bessere Methoden ergeben hatten.

Dagegen ist es leicht möglich, die Estergruppe selektiv zu verseifen. Im Fall von VIb erhielt man das gleiche Isothiazol wie durch Ringschluß von IV:



Dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir verbindlich für Sachbeihilfen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE²⁰⁾

1. β -Imino-thiobutyramid (IIa) (vgl. l. c.⁶⁾): 5.0 g (0.06 Mol) β -Imino-butyronitril und 0.04 g Kaliumhydroxyd wurden in 30 ccm 99-proz. Äthanol gelöst und in einen 100-ccm-Zweihals-Kolben mit Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler, der oben mit einem Trockenrohr und Quetschhahn versehen war, gebracht. Bei $35 \pm 2^\circ$ wurde ein langsamer, gut getrockneter Schwefelwasserstoffstrom (eine Blase/Sek.) eingeleitet. War alle Luft aus dem Reaktionsgefäß verdrängt, wurde der Quetschhahn fast geschlossen, um einen wenige Torr betragenden H_2S -Überdruck zu erhalten. Nach 35stdg. Einleiten stellte man das Reaktionsgemisch zur Kristallisation in den Eisschrank. Das rohe β -Imino-thiobutyramid wurde in 50 ccm heißem

¹⁸⁾ A. ALBERT, R. GOLDACRE und J. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] 1948, 2240.

¹⁹⁾ J. GOERDELER, A. HUPPERTZ und K. WEMBER, Chem. Ber. 87, 68 [1954].

²⁰⁾ Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heizmikroskop bestimmt; Zersetzungspunkte auf der Kofler-Heizbank 3 Sek. nach dem Aufstreuen.

Äthanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und i. Vak. auf die Hälfte eingengt. Bei Kühlung mit Eis/Kochsalz fiel die Substanz in großen, brettähnlichen, leicht gelbstichigen Kristallen mit charakteristischem, entfernt an Thioacetamid erinnernden Geruch an. Schmp. 141.5 bis 142° (Lit.⁶⁾: 142°). Ausb. 5.7 g (81% d. Th.). Die Verbindung ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Dioxan, Aceton und heißem Chloroform; schwer löslich in Wasser und Benzol.

$C_4H_8N_2S$ (116.2) Ber. C 41.35 H 6.94 N 24.11 S 27.60

Gef. C 41.96 H 6.86 N 24.04 S 27.67

Mol.-Gew. 120 (kryoskop. in Campher)

Hydrochlorid: Aus der Acetonlösung mit Chlorwasserstoff. Kristalle, Schmp. 98–105° (Zers.). An der Luft zersetzen sie sich innerhalb von 1 Stde. unter Gelbfärbung.

$C_4H_8N_2S \cdot HCl$ (152.7) Ber. N 18.35 S 21.00 Gef. N 18.08 S 20.55

2. *β -Imino- β -phenyl-thiopropionamid (IIb)*: 5.75 g (0.04 Mol) *β -Imino- β -phenyl-propionitril* wurden in 30 ccm Methylenchlorid bei -60° in einer Ampulle mit 0.05 g KOH und 6 ccm Schwefelwasserstoff versetzt. Bei der gleichen Temperatur wurde die Ampulle abgeschmolzen, dann 50 Stdn. in einem Schießofen auf 80° erhitzt (langsam anheizen!). Nach dem Öffnen wurde filtriert und der Rückstand mit trockenem Äther gewaschen. Ausb. 4.3 g (69.5% d. Th.). Aus Benzol fiel die Verbindung in blaßgelben Plättchen vom Schmp. 174° an. Sie sind gut löslich in allen polaren Lösungsmitteln, mäßig in Benzol und schwer in Ligroin.

$C_9H_{10}N_2S$ (178.3) Ber. C 60.64 H 5.65 N 15.72 S 17.99

Gef. C 60.42 H 5.60 N 15.86 S 18.30

3. *α -Methyl- β -imino- β -phenyl-thiopropionamid (IIc)*: 6.35 g (0.04 Mol) *α -Methyl- β -imino- β -phenyl-propionitril* wurden in 30 ccm absol. Chloroform gelöst und wie vorstehend in einer Ampulle mit Schwefelwasserstoff und Kaliumhydroxyd erhitzt²¹⁾. Nach dem Öffnen wurde etwas eingengt, das Reaktionsprodukt abfiltriert und mit trockenem Äther gewaschen. Ausb. 4.4 g (61% d. Th.). Aus Benzol fiel die Verbindung in schwach gelblichen Plättchen, Schmp. 172° , an. Leicht löslich in polaren Lösungsmitteln, mäßig in Benzol und Chloroform, schwer in Ligroin und Äther.

$C_{10}H_{12}N_2S$ (192.3) Ber. C 62.49 H 6.15 N 14.58 S 16.68

Gef. C 62.45 H 6.29 N 14.64 S 16.41

4. [*α -Carbäthoxy- β -amino-thiocrotonoyl*]-acetyl-amin (IIIa): 0.05 Mol *β -Amino-crotonester* wurden in 50 ccm getrocknetem Äther gelöst und langsam mit einer äquimolekularen Menge Acetylsenfööl versetzt. Innerhalb kurzer Zeit färbte sich das Reaktionsgemisch dunkel, nach etwa 10 Min. begann die Kristallisation. Nach weiteren 30 Min. wurde das Reaktionsprodukt mit viel Äther gewaschen und aus heißem Essigester mit Ligroin umkristallisiert. Ausb. 72%. Rote, derbe Kristalle, Schmp. $130-132^\circ$ (Zers.).

$C_9H_{14}N_2O_3S$ (230.3) Ber. N 12.17 S 13.93

Gef. N 12.24 S 13.78 Mol.-Gew. 218 (kryoskop. in Campher)

5. [*α -Carbäthoxy- β -amino-thiocrotonoyl*]-benzoyl-amin (IIIb): Analog voranstehender Verbindung aus Benzoylsenfööl. Ausb. 79%. Orangefarbene Stäbchen (aus Essigester/Ligroin), Schmp. 116° (Zers.).

$C_{14}H_{16}N_2O_3S$ (292.4) Ber. N 9.58 S 10.97

Gef. N 9.52 S 10.67 Mol.-Gew. 282 (kryoskop. in Campher)

6. [*α -Carboxy- β -amino-thiocrotonoyl*]-benzoyl-amin (IV): 2.8 g (0.01 Mol) IIIb wurden in 30 ccm 2n wäBr. äthanol. Natronlauge 2 Tage sich selbst überlassen, dann fällte man das

²¹⁾ Beim Zuschmelzen der Ampulle ist darauf zu achten, daß die Flamme nicht in die Ampulle schlägt. Geschieht dies trotzdem, ist das Einleiten des Schwefelwasserstoffs zu wiederholen.

Verseifungsprodukt mit verd. Salzsäure. Ausb. 2.0 g (71.5% d. Th.). Gelbe Nadeln (aus Tetrachlormethan). Schmp. 146°.

$C_{12}H_{12}N_2O_3S$ (264.3) Ber. N 10.59 Gef. N 10.39

7. 3-Methyl-5-amino-isothiazol (Va) (vgl. l. c. ⁶⁾)

a) mittels Jods: 0.6 g (0.005 Mol) Iia und 0.8 g (0.01 Mol) Pyridin wurden in einem 100-ccm-Dreihalskolben mit Rührer, Trockenrohr und Tropftrichter in 30 ccm 99-proz. Äthanol gelöst und unter kräftigem Turbinieren und Eiswasserkühlung tropfenweise mit einer Lösung von 1.27 g (0.01 Mol) Jod in 25 ccm Äthanol versetzt. Das Jod wurde sehr schnell entfärbt, und alsbald fiel Pyridin-hydrojodid aus. Zuletzt wurde noch wenige Minuten gerührt, vom Pyridinsalz abgesaugt und durch Einleiten von Chlorwasserstoff und Versetzen mit Äther das 3-Methyl-5-amino-isothiazol als Hydrochlorid isoliert. Ausb. 0.5 g (64% d. Th.).

b) mittels Hydroperoxyds: 0.6 g (0.005 Mol) Iia wurden in 30 ccm Wasser suspendiert und mit 50 ccm Äther überschichtet. Unter kräftigem Turbinieren und Kühlen mit Eiswasser ließ man langsam 1.5 ccm (2.5 Äquivv.) 30-proz. Hydroperoxyd innerhalb von 15 Min. zutropfen. Nach weiteren 5 Min. wurde die äther. Schicht abgetrennt, die wäbr. Phase noch zweimal ausgeäthert und schließlich die äther. Lösungen vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff fielen 0.6 g (78% d. Th.) des Hydrochlorids aus. Dieses wurde in Äthanol gelöst, mit Aktiv-Kohle behandelt und mit Äther ausgefällt. Das in Wasser, Äthanol und Methanol leicht lösliche Hydrochlorid zersetzt sich bei 138 bis 145° (Lit.⁶⁾: ca. 240°).

$C_4H_6N_2S \cdot HCl$ (150.6) Ber. C 31.89 H 4.68 Cl 23.54 N 18.60 S 21.34
Gef. C 32.20 H 4.74 Cl 23.41 N 18.42 S 21.38
Mol.-Gew. 158.5 (kryoskop. in Wasser)

Pikrat: Aus der äthanol. Lösung von a) mit Pikrinsäure. Kanariengelbe Nadelchen, Schmp. 180—190° (Zers.) (Lit.⁶⁾: 185°).

[3-Methyl-isothiazol]--(5 azo I)-naphthol-(2) (IXa): 0.75 g (0.005 Mol) des Hydrochlorids von Va wurden in 3 g 80-proz. Phosphorsäure und etwas Wasser unter Eiskühlung gelöst, langsam mit 0.35 g (0.005 Mol) Natriumnitrit, gelöst in 3 ccm Wasser, versetzt und 6 Min. gerührt. Man gab 0.73 g β -Naphthol in 4 ccm Methanol hinzu und extrahierte den entstandenen Farbstoff nach 30 Min. mit Essigester, verdampfte das Lösungsmittel und kristallisierte aus Tetrachlormethan um. Ausb. 1 g (71% d. Th.), Schmp. 151° (Zers.). Die karminroten Nadelchen lösten sich leicht in Essigester, Methylenchlorid, Äthanol und Chloroform, schwer in Wasser.

$C_{14}H_{11}N_3OS$ (269.3) Ber. C 62.44 H 4.12 N 15.60 S 11.91
Gef. C 62.47 H 4.12 N 15.31 S 11.93
Mol.-Gew. 278 (kryoskop. in Benzol)

8. 3-Phenyl-5-amino-isothiazol (Vb): 0.9 g (0.005 Mol) Iib und 1.4 g festes Kaliumcarbonat wurden in 50 ccm Äthanol bei 35° unter kräftigem Rühren mit einer Lösung von 1.27 g (0.01 Mol) Jod in 25 ccm Äthanol tropfenweise versetzt. Danach ließ man 15 Min. abkühlen, goß in 300 ccm Eiswasser, saugte nach 30 Min. ab und ätherte die wäbr. Phase noch dreimal nach. Ausb. insgesamt 0.8 g (91% d. Th.). Aus Benzol farblose Nadelchen, Schmp. 163°, leicht löslich in Äther, Äthanol, Methanol und Chloroform, weniger in Wasser und heißem Benzol, schwer in kaltem Benzol, Petroläther und Tetrachlormethan.

$C_9H_8N_2S$ (176.3) Ber. C 61.33 H 4.58 N 15.90 S 18.19
Gef. C 61.46 H 4.64 N 15.63 S 18.22
Mol.-Gew. 181 (kryoskop. in Campher)

Lichtabsorption: Maxima bei 237 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.37) und 262 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.45) in Methanol.

Hydrochlorid: Aus äther. Lösung mit Chlorwasserstoff. Farb- und geruchlose Nadelchen, Schmp. 176—180° (Zers.).

$C_9H_8N_2S \cdot HCl$ (212.7) Ber. N 13.17 S 15.07 Gef. N 13.12 S 14.96

Pikrat: Gelbe Nadelchen, Schmp. 170° (Zers.).

$C_9H_8N_2S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (405.4) Ber. N 17.28 S 7.91 Gef. N 17.55 S 8.09

3-Phenyl-5-formylamino-isothiazol: 0.9 g (0.005 Mol) des *Amins Vb* wurden in 20 ccm konz. *Ameisensäure* gelöst und im Wasserbad erwärmt. Nach 45 Min. ließ man erkalten, versetzte mit 30 ccm Wasser und filtrierte nach weiteren 30 Min. Ausb. 0.8 g (79% d.Th.). Aus Methanol/Wasser fiel die Verbindung in farblosen Nadelchen an. Schmp. 180—181°.

$C_{10}H_8N_2OS$ (204.3) Ber. N 13.72 S 15.70 Gef. N 13.59 S 15.58

3-Phenyl-5-acetamino-isothiazol: 0.9 g (0.005 Mol) *Vb* wurden mit überschüss. *Acetanhydrid* 15 Min. auf 100° erwärmt. Dann wurden 15 ccm Wasser zugesetzt und weitere 10 Min. erwärmt. Anschließend ließ man in 100 ccm Wasser einfließen und neutralisierte mit Natriumcarbonat. Das Rohprodukt wurde abgesaugt und aus Methanol/Wasser (3:1) umkristallisiert: Farblose Nadelchen, Schmp. 248°, Ausb. 1 g (90% d. Th.).

$C_{11}H_{10}N_2OS$ (218.3) Ber. N 12.83 S 14.69 Gef. N 12.97 S 14.62

[*3-Phenyl-isothiazol*]-(*5 azo 1*)-*naphthol*-(2) (*IXb*) wurde analog der entsprechenden 3-Methylverbindung erhalten. Ausb. 1.4 g (84% d. Th.). Aus Eisessig rote Nadelchen, Schmp. 192°.

$C_{19}H_{13}N_3OS$ (331.4) Ber. N 12.79 S 9.67 Gef. N 12.68 S 9.85

3-Phenyl-5-[o-nitro-benzolsulfonylamino]-isothiazol: 0.9 g (0.005 Mol) *Vb* wurden in 20 ccm absol. Chloroform unter Eiskühlung und schnellem Rühren zunächst mit 0.5 g (0.005 Mol) Triäthylamin, anschließend mit einer Lösung von 0.8 g *o-Nitro-benzolsulfonylchlorid* in 25 ccm Chloroform tropfenweise versetzt. Nach kurzer Verzögerung fiel das unlösliche Hydrochlorid des Triäthylamins aus. Nach 1 Stde. wurde hiervon abfiltriert und i. Vak. vorsichtig bis zur Trockne eingengt. Ausb. 1.3 g (81% d. Th.). Der feste, orangefarbene Rückstand wurde mehrmals in Methanol gelöst und mit Wasser gefällt. Mikrokrist. Substanz, Schmp. 181° (Zers.).

$C_{15}H_{11}N_3O_2S_2$ (329.4) Ber. N 12.76 S 19.47 Gef. N 12.75 S 19.69

*3-Phenyl-5-chlor-isothiazol*²²⁾: 1.8 g (0.01 Mol) *Vb* wurden in 4.2 ccm 80-proz. Phosphorsäure gelöst, auf -5° gekühlt und mit 1 g Natriumnitrit in wenig Wasser diazotiert. Nach 30 Min. Rühren wurde das Reaktionsgemisch in eine Lösung von 1 g Kupfersulfat und 1 g Natriumchlorid in 15 ccm Wasser gegossen (Gasbläschen!). Nach 30 Min. wurde mit Natriumcarbonat fast neutralisiert und mit Wasserdampf destilliert. Das übergehende farblose Öl kristallisierte in der Vorlage. Die Trennung von der wäbr. Phase wurde durch Extraktion mit Äther vorgenommen, Nach dem Abdampfen blieben farblose Nadelchen vom Schmp. 46°. Ausb. 1.2 g (64% d. Th.).

C_9H_6ClNS (195.7) Ber. N 7.16 S 16.39 Gef. N 6.94 S 16.12

9. *3-Phenyl-4-methyl-5-amino-isothiazol (Vc)*: 1.9 g (0.01 Mol) *IIc* wurden in 80 ccm absol. Chloroform unter Eiskühlung und mechanischem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 1.6 g Brom in wenig absol. Chloroform versetzt. Nach kurzer Verzögerung fiel das *Hydrobromid* aus. Nach beendeter Zugabe wurde noch 5 Min. gerührt, das Salz abfiltriert,

²²⁾ In Anlehnung an die Darstellung von 2,5-Dibrom-thiazol, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 73, 325 [1954].

in Äthanol gelöst und mit Äther gefällt. Farblose Nadelchen, Schmp. 190–195° (Zers.). Ausb. 2.4 g (85% d. Th.).

$C_{10}H_{10}N_2S \cdot HBr$ (271.2) Ber. N 10.33 S 11.82 Gef. N 10.55 S 11.84

Zur Gewinnung der *freien Base* wurde das Hydrobromid in möglichst wenig Methanol gelöst und vorsichtig mit Natriumhydrogencarbonat in Wasser neutralisiert. Nach dem Absaugen aus Petroläther umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 99°.

Die Verbindung zeigt in fast allen Lösungsmitteln eine gewisse Löslichkeit, die größte in Methanol, Äthanol, Chloroform und Methylenchlorid, die geringste in Petroläther.

$C_{10}H_{10}N_2S$ (190.3) Ber. C 63.13 H 5.30 N 14.06 S 16.84
Gef. C 62.51 H 5.25 N 13.82 S 17.13
Mol.-Gew. 195 (kryoskop. in Campher)

Pikrat: In Äthanol mit Pikrinsäure. Gelbe Nadelchen, Schmp. 170°.

$C_{10}H_{10}N_2S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (419.4) Ber. N 16.70 S 7.65 Gef. N 16.66 S 7.26

[3-Phenyl-4-methyl-isothiazol]-5-azo 1-naphthol-(2) (IXc): wurde analog der 3-Methylverbindung erhalten. Ausb. 0.45 g (64% d. Th.). Rote Nadelchen, Schmp. 186° (aus Eisessig).

$C_{20}H_{15}N_3OS$ (345.4) Ber. N 12.17 S 9.28 Gef. N 11.94 S 9.42

10. 3-Methyl-4-carbäthoxy-5-amino-isothiazole (VI) (Tab. 3)

a) *mittels Jods und Base*: 0.01 Mol III wurde in der Kälte in 30 ccm Äthanol gelöst und in einem Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter mit 2 Äquivv. einer Base versetzt (als gleich gut erweisen sich Pyridin, Triäthylamin oder festes Kaliumcarbonat). Man ließ dann unter Rühren eine Lösung von 2 Äquivv. Jod in Äthanol zutropfen. Nach 10 Min. war die Zugabe gewöhnlich beendet; das Reaktionsgemisch blieb noch weitere 30 Min. stehen und wurde dann in 300 ccm Eiswasser gegeben. Das manchmal ölige Isothiazol kristallisierte beim Reiben mit dem Glasstab. Es wurde filtriert und die wäbr. Phase noch einige Male ausgeäthert. Nach dem Abdunsten des Äthers wurden beide Substanzmengen vereinigt und mehrmals aus Methanol/Wasser, evtl. unter Zugabe von Aktivkohle, umkristallisiert.

b) *mittels Broms*: 0.01 Mol III wurde in 40 ccm absol. Chloroform in der Kälte gelöst und in einem Dreihalskolben (100 ccm) mit Rührer und Tropftrichter unter starkem Turbinieren und Eiswasserkühlung tropfenweise mit 2 Äquivv. Brom in 20 ccm Chloroform versetzt. Das Ausfallen des Reaktionsproduktes (Hydrobromid) vervollständigten einige ccm Äther. Nach der Filtration löste man die Salze in Wasser, evtl. unter Zusatz von etwas Methanol, und fällte die freien Basen mit wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung.

3-Methyl-4-carboxy-5-benzamino-isothiazol: 0.29 g (0.001 Mol) VIb wurden in 30 ccm 2n NaOH aufgeschlämmt und bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach 3 Tagen war die Substanz in Lösung gegangen. Ansäuern mit verd. Salzsäure fällte die freie Carbonsäure. Farblose Nadeln, Schmp. 121–122°.

$C_{12}H_{10}N_2O_3S$ (262.3) Ber. N 10.68 S 12.22 Gef. N 10.70 S 11.96

2-Benzamino-4-methyl-5-carbäthoxy-thiazol (VII, $R=C_6H_5 \cdot CO$): Aus 0.2 g (0.001 Mol) 2-Amino-4-methyl-5-carbäthoxy-thiazol²³⁾ und Benzoylchlorid in Pyridin. Farb- und geruchlose Nadeln, Schmp. 209°.

$C_{14}H_{14}N_2O_3S$ (290.4) Ber. N 9.65 Gef. N 9.67

[3-Methyl-4-carboxy-isothiazol]-5-azo 1-naphthol-(2): 0.6 g (0.002 Mol) VIb wurden in 10 ccm 80-proz. Phosphorsäure 10 Stdn. auf 100° erhitzt. Dann ließ man über Nacht abkühlen.

²³⁾ D. R. SRIDLAR und K. S. NARANG, J. Indian chem. Soc. 31, 495 [1952].

Tab. 3. 3-Methyl-4-carbäthoxy-5-amino-isothiazole (VI)

R	Verfahren	Ausb. %	Charakteristik	Analyse	Ber.		Mol.-Gew. (kryoskop. i. Campher)
					Ber.	Gef.	
VIc: CH ₃	b	89	farblose Stäbchen, Schmp. 85°	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (200.3)	C 47.98 H 6.04 N 13.99 S 16.01	48.43 6.08 13.71 15.98	193
			Hydrobromid: farblose Nadeln, Schmp. 160° (Zers.)		N 9.96 S 11.40	9.75 11.20	
			Pikrat: Gelbe Nadeln, Schmp. 159° (Zers.)		N 16.31 S 7.47	16.61 7.33	
VI d: C ₆ H ₅	b	90	farblose Nadeln, Schmp. 71°	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S (262.3)	C 59.52 H 5.38 N 10.68 S 12.22	60.04 5.29 10.87 12.44	268
			Pikrat: gelbe Nadeln, Schmp. 124°		N 14.24 S 6.52	14.57 6.75	
VI a: COCH ₃	a	94	farblose Stäbchen, Schmp. 116°	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ S (229.2)	C 47.35 H 5.30 N 12.28 S 14.05	47.43 5.62 12.20 14.12	216
VI b: COC ₆ H ₅	a	80	farblose	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S (290.4)	C 57.91 H 4.86 N 9.65 S 11.04	58.02 4.91 9.76 11.23	281
	b	93	Nadeln, Schmp. 136°				

Die entstandene Verbindung wurde danach als Azofarbstoff nach der auf S. 2956 gegebenen Vorschrift isoliert. Rote Stäbchen (aus Eisessig), Schmp. 260° (Zers.).

C₁₅H₁₁N₃O₃S (313.3) Ber. C 57.50 H 3.53 N 13.41 Gef. C 57.82 H 3.45 N 13.34

2.3-Dimethyl-4-carbäthoxy-5-anilino-isothiazolium-bromid (VIII) (?): 2.8 g (0.01 Mol) [α -Carbäthoxy- β -methylamino-thiocrotonoyl]-phenyl-amin¹⁵) wurden in Chloroform nach b) (S. 2958) oxydiert. Das anfallende Hydrobromid fällte man aus Äthanol mit Äther. Ausb. 3 g (84% d. Th.). Farblose, verfilzte Nadelchen, Schmp. 170–175° (Zers.).

C₁₄H₁₆N₂O₂S·HBr (357.3) Ber. N 7.84 S 8.98 Gef. N 7.97 S 8.89

Pikrat: 1g des Hydrobromids wurden in wäßrig-methanolischer Lösung mit Natriumhydrogencarbonat fast neutralisiert und mit einem Überschuß an Pikrinsäure in Äthanol versetzt. Erwärmte man und gab bis zur Trübung Wasser hinzu, so kristallisierte das Pikrat beim Abkühlen in feinen, gelben Nadelchen vom Schmp. 134° (Zers.).

C₁₄H₁₆N₂O₂S·C₆H₃N₃O₇ (505.5) Ber. C 47.53 H 3.79 N 13.86 S 6.34
Gef. C 47.67 H 3.84 N 13.59 S 6.60