

JOACHIM GOERDELER und WERNER MITTLER¹⁾Über Isothiazole, III²⁾

Synthese von 3-Hydroxy-, 3-Alkoxy- und 3-Amino-isothiazolen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 22. September 1962)

Aus β -Keto-amiden und -imidsäureestern wurden entsprechende β -Thioketone hergestellt; durch weitere Umsetzung auch α -Thiobenzoyl-acetamidin. Die Struktur dieser Verbindungen und ihrer Salze wird erörtert. Dehydrierende Cyclisierung gab die in der Überschrift genannten Isothiazole, in einem Fall über die isolierbare Zwischenstufe eines Disulfids. Einige physikalische Konstanten und chemische Reaktionen der neuen Isothiazole werden mitgeteilt.

Die bisher²⁻⁴⁾ beschriebenen einkernigen Isothiazole besitzen funktionelle Gruppen in 4- oder 5-Stellung. Die folgenden Ausführungen befassen sich mit Darstellung und Eigenschaften von 3-Hydroxy-, 3-Alkoxy- und 3-Amino-isothiazolen. Die Synthese geschah — wie in den beiden früheren Mitteilungen der Reihe^{2,4)} — nach dem Prinzip: Aufbau geeigneter Aminomercaptane, Cyclisierung mit Oxydationsmitteln.

1. THIOACYL-ACETAMIDE, -ACETIMIDSÄUREESTER UND -AMIDIN

Von S. K. MITRA⁵⁾ wurde gezeigt, daß Acetessigester mit Schwefelwasserstoff/Chlorwasserstoff in das entsprechende Thioketon verwandelt werden kann. Wir bedienten uns dieser Methode für die drei folgenden Umsetzungen, die in Äthanol vorgenommen wurden:

I: R = CH₃; R' = H (als Hydrochlorid isoliert)II: R = C₆H₅; R' = H (als Bleisalz isoliert)III: R = C₆H₅; R' = CH₃ (nicht analysenrein erhalten)

Das Thioketon II wurde auch durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf β -Amino-zimtsäureamid in Eisessig erhalten:



Nur die erste der drei Umsetzungen verlief einheitlich: Das farblose Hydrochlorid von I kristallisierte bereits während des Einleitens in vorzüglicher Ausbeute. Unter Ausschluß von Feuchtigkeit ist es einige Zeit haltbar; Farbe und IR-Spektrum zeigen, daß es als En-Thiol H₃C · C(SH) : CH · CO · NH₂, HCl vorliegt.

¹⁾ Auszug aus der Dissertat. W. MITTLER, Univ. Bonn 1962.

²⁾ II. Mittel.: J. GOERDELER und H. POHLAND, Chem. Ber. 96, 526 [1963].

³⁾ A. ADAMS und R. SLACK, J. chem. Soc. [London] 1959, 3061.

⁴⁾ J. GOERDELER und H. POHLAND, Chem. Ber. 94, 2950 [1961].

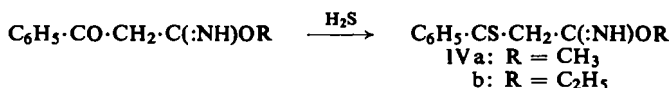
⁵⁾ J. Indian. chem. Soc. 10, 491 [1933]; C. A. 28, 1330 [1934].

Das freie Thioketon I reagiert mit Wasser unter Schwefelwasserstoffabspaltung.

Die beiden Thioketone II und III wurden im Zuge der Synthese nur als stark verunreinigte violette Öle erhalten, in denen die gewünschten Verbindungen in ca. 30-proz. Ausbeute vorlagen. II bildete mit Bleiacetat ein kristallines, gelbes Doppelsalz, aus dem das ähnliche normale Bleisalz $[C_6H_5 \cdot C(S) : CH \cdot CO \cdot NH_2]_2Pb$ gewonnen werden konnte. (Auch III gab ein isolierbares Bleisalz, das Bleisalz von I war dagegen instabil, es spaltete Bleisulfid ab.)

Alle drei Thioketone geben in wäßriger oder äthanolischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid intensive Blaufärbung.

Fast quantitativ ließen sich analoge Umsetzungen mit Imidsäureestern durchführen:



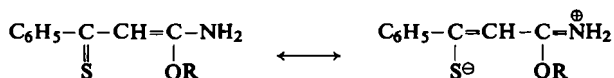
Die zunächst anfallenden farblosen Hydrochloride von IV verlieren beim Lagern oder mit Wasser Chlorwasserstoff. Die kristallinen, zitronengelben, freien Imidsäureester sind ohne weiteres in reiner Form isolierbar. Sie lösen sich farblos in Natronlauge. Mit Eisen(III)-chlorid geben sie Grünfärbung. Quecksilber(II)- und Silberionen, nicht jedoch Bleiionen, fällen aus den äthanolischen Lösungen farblose Niederschläge.

Aus dem Imidsäureester IVa erhielt man mit wäßrigem Ammoniak in 90-proz. Ausbeute das entsprechende Amidin:



Es ist gelb und besitzt einen relativ hohen Zersetzungspunkt.

Die IR-Spektren der freien (monomeren) Imidsäureester IV und des Amidins V lassen (in fester Form) keine SH-Bande erkennen. Andererseits steht ihre gelbe Farbe nicht in Einklang mit einer nichtkonjugierten Thiongruppe. Nach unserer Meinung geben daher die folgenden Mesomerie-Formeln das zutreffende Strukturbild:

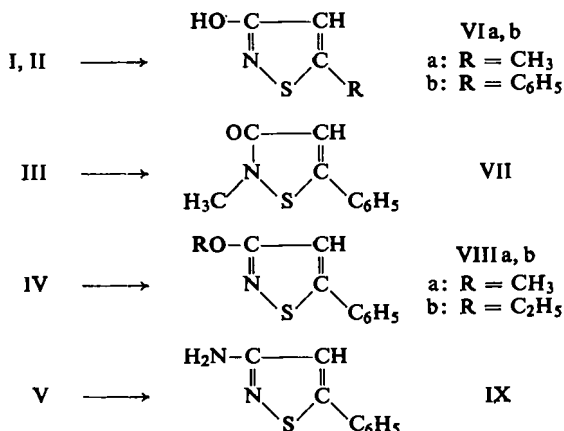


Damit würden auch der relativ hohe Zersetzungspunkt und die geringe Basizität verständlich. Es handelt sich um vinyloge Thiourethane bzw. um einen vinylogen Thioharnstoff; ein isomerer Typus $C_6H_5 - \underset{NH_2}{C} - CH - \underset{\parallel}{C} - NH_2$ war kürzlich beschrieben worden⁴⁾.

Die C=S-Valenzschwingung in diesen Verbindungen wird wahrscheinlich durch eine starke Bande bei 1260–1280/cm wiedergegeben, da die entsprechenden C=O-Verbindungen, ferner die resultierenden Isothiazole (s. unten) und auch die Hydrochloride diese Bande nicht zeigen. Letztere besitzen hingegen eine mäßig starke Bande bei 2350–2370/cm, die wir als SH-Bande deuten (sie fehlt beim Benzoyl-acetimidsäureester-hydrochlorid). Danach erfolgte die Protonierung am Schwefel; auch das wird mit der oben geschriebenen Formel verständlich. Die beträchtliche Verschiebung der Bande (die normale SH-Bande liegt bei 2500/cm) deutet auf starke Chelatisierung in den Verbindungen.

2. SYNTHESE DER ISOTHAIAZOLE

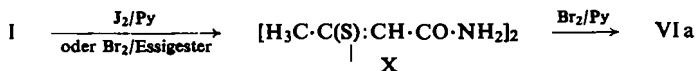
Die Dehydrierung der unter 1. genannten Verbindungen führte in allen Fällen unter Verbrauch von zwei Oxydationsäquivalenten letztlich zu Isothiazolen:



Im Fall der Verbindung II ließ sich auch deren Bleisalz einsetzen.

Es wurde mit Halogen (Brom oder Jod; von Fall zu Fall bietet das eine oder andere Vorteile), meist in Gegenwart von Pyridin, gearbeitet. Die Base beschleunigt die Reaktion, ist aber nicht unerläßlich. Besonders glatt — titrationsähnlich — verlief die Dehydrierung von V. Ein Überschuß des Halogens blieb unter den Reaktionsbedingungen unverbraucht.

Auffallend verhielt sich das Thioketon I. Hier war es unter bestimmten Bedingungen möglich, das entsprechende Disulfid X quantitativ als Zwischenverbindung zu isolieren:



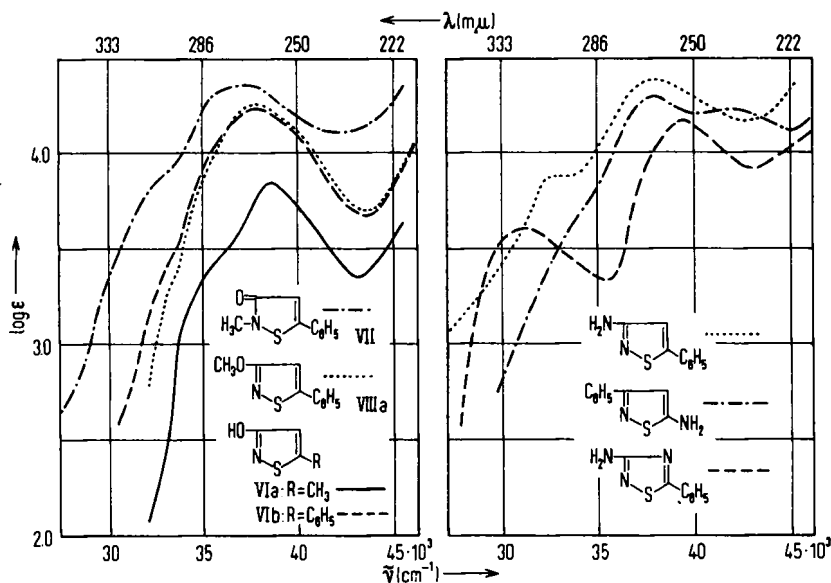
Die Weiteroxydation zum Isothiazol erfolgte viel langsamer bzw. erforderte stärkere Mittel.

Im Bereich der Synthese einkerniger Isothiazole ist uns erstmalig ein derartiger 2-Stufen-Prozeß begegnet⁶⁾. Alle anderen in dieser Arbeit behandelten Dehydrierungen ließen nichts Entsprechendes erkennen. Wir nehmen daher an, daß „normalerweise“ in langsamer Reaktion ein Sulfenylhalogenid entsteht, das dann schnell unter Halogenwasserstoff-Abspaltung cyclisiert. Ursache der „Ausnahme“ kann sterisch ungünstige Anordnung der reagierenden Gruppen in I sein. Molekülmodelle von I und II zeigen z. B., daß nur im 1. Fall koplanare Anordnung des Moleküls mit -SHal und -NH₂ in *trans*-Stellung (also für den Ringschluß nachteilig) möglich und daher vielleicht bevorzugt ist. Im zweiten Fall behindern sich in entsprechender sterischer Anordnung Carbonamid- und Phenylgruppe.

⁶⁾ Zur Untersuchung dieses Problems bei Benzisothiazolen vgl. J. GOERDELER und J. KANDLER, Chem. Ber. 92, 1679 [1959].

3. EIGENSCHAFTEN DER ISOTHIAZOLE

Die Isothiazole VI bis IX sind farblose, beständige Verbindungen mit scharfen Schmelzpunkten (VIII b ist bei Raumtemperatur flüssig). Oberhalb von 220 m μ zeigen sie zwei Absorptionsmaxima, deren Lage und Intensität aus Abbild. 1 und 2 (die zum Vergleich noch zwei isomere bzw. analoge Verbindungen enthalten) hervorgehen:



Abbild. 1
UV-Spektren von VIa und b,
VII und VIIIa in Methanol

Abbild. 2
UV-Spektren von
Aminoheterocyclen in Methanol

Interessant ist ein Vergleich der UV-Absorption des tautomeriefähigen Enols VIa mit den beiden fixierten Verbindungen VII und VIIIa. Aus der großen Ähnlichkeit mit der Methoxyverbindung muß auf mindestens erhebliche Anteile von Enolform geschlossen werden. Das steht im Gegensatz z. B. zum entsprechenden Pyridinderivat, das bekanntlich weitgehend als α -Pyridon vorliegt.

Allen Isothiazolen ist eine starke Bande bei 1555–1565/cm eigen, die wir als Ring-schwingung deuten.

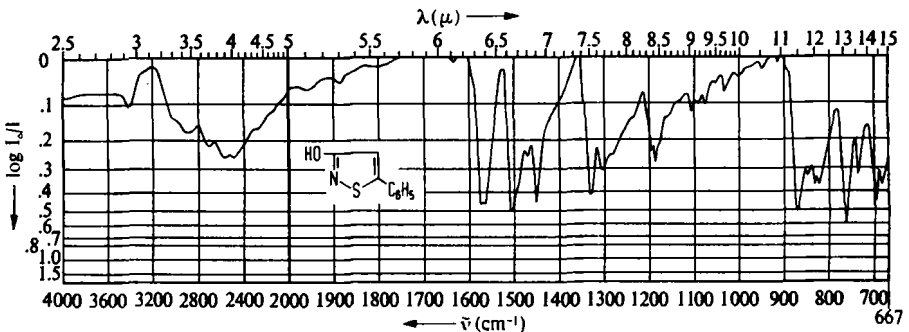
Sie fehlt bezeichnenderweise bei dem anders strukturierten VII, dessen Carbonyl-bande bei 1660/cm wiederum bei den Hydroxy-isothiazolen abwesend ist.

Die 3-Hydroxy-isothiazole geben mit Eisen(III)-chlorid in Wasser oder Äthanol Rotfärbung. Mit einem pK' -Wert von 8.15 $^{7)}$ (VIa) bzw. 7.48 $^{7)}$ (VIb) sind sie viel saurer als 2-Hydroxy-pyridin (11.62 in Wasser $^{8)}$) oder Phenol (10.68 $^{7)}$). Eine Lösung von Kaliumpermanganat in Pyridin wird von ihnen (nicht aber von der Methoxyverbindung VIIIa) sofort entfärbt. Einwirkung von Zink in Salzsäure zerstört den

$^{7)}$ In Wasser-Äthanol (1 : 1).

$^{8)}$ A. ALBERT und J. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] 1956, 1294.

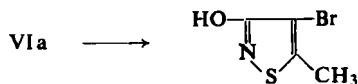
Ring (H_2S). Diazomethan gibt mit VIb sehr vorwiegend die *N*-Methyl-Verbindung VII (eine geringe Menge der *O*-Methyl-Verbindung VIIIa war durch ihren Geruch nachweisbar). Dieses Ergebnis ist im Vergleich mit den spektrographischen Ergebnissen überraschend. Der Fragenkomplex soll an weiteren Beispielen überprüft werden.



Abbild. 3. IR-Spektrum von VIb (fest in KBr)

3-Amino-5-phenyl-isothiazol (IX), das nach seinen beiden IR-Banden bei 3490 und 3400/cm (in CCl_4) tatsächlich als primäres Amin vorliegt, besitzt eine etwas geringere Basizität ($\text{p}K' 2.27^{71}$) als das isomere 5-Amino-3-phenyl-isothiazol (2.65^{71}); es ist somit merklich schwächer basisch als 2-Amino-pyridin (6.9^{91} in Wasser) und Anilin (4.28^{71}). Interessant ist sein Verhalten bei der Diazotierung. Die bisher vorliegenden orientierenden Versuche ergaben, daß ein Diazoniumsalz — ausgewiesen durch Azokuppung — nur in geringem Umfang entsteht (bzw. sehr wenig beständig ist). Aus dem in der Hauptsache gebildeten gelben, wasserlöslichen Reaktionsprodukt wurde etwas Hydroxy-isothiazol VIb isoliert. Damit unterscheidet sich dieses Amin charakteristisch von dem normal diazotierbaren 5-Amino-3-phenyl-isothiazol⁴¹. — Sowohl Hydroxy-isothiazol VIa als auch Amino-isothiazol IX lassen sich monoacetylieren.

Sämtliche Isothiazole einschließlich VII werden im System Eisessig/Wasser (letzteres ist unerlöslich) glatt bromiert, z. B.



Dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, Düsseldorf, danken wir für großzügige Förderung.

⁹¹ A. ALBERT, R. GOLDACRE und J. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] 1948, 2240.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁰⁾1. Umsetzung von β -Keto-carbonsäureamiden, β -Keto-imidsäureestern und β -Amino-zimtsäureamid mit Schwefelwasserstoff

Allgemeine Arbeitsmethode: Absol. Alkohol (Äthanol oder Methanol) wurde bei -6° mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und anschließend 30 Min. mit trockenem Schwefelwasserstoff behandelt. In dieser Flüssigkeit wurden unter Rühren die Ketone gelöst, dann leitete man 6 Stdn. unter Verwendung einer Fritte einen kräftigen Strom Schwefelwasserstoff bei -6 bis 0° hindurch. Die Ansätze blieben anschließend 12 Stdn. bei Raumtemperatur gegen Luftfeuchtigkeit geschützt stehen. Die Isolierung der Thioketone erfolgte individuell.

a) *Thioacetyl-acetamid-hydrochlorid (I-HCl):* Aus 15.2 g (0.15 Mol) Acetylacetamid in 400 ccm Äthanol. Die Verbindung kristallisierte bereits beim H_2S -Einleiten. Zur vollständigen Abscheidung wurde nach Beendigung der Reaktion auf -20° gekühlt. Das isolierte, farblose Hydrochlorid wurde mit absol. Äther gewaschen. Ausb. 21.6 g (94% d. Th.). Zur weiteren Reinigung wurde das Salz in kaltem, absol. Methanol gelöst, mit Äther bis zur Trübung versetzt und auf -5° gekühlt. Es kristallisierten farblose Nadelchen vom Zers.-P. 109° . Die nicht hygroskopische Verbindung konnte nur unter völligem Feuchtigkeitsausschluß längere Zeit aufbewahrt werden. Sie ist in Wasser, Methanol und Äthanol orangefarben mit stark saurer Reaktion löslich, unlöslich in Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Essigester und Eisessig. Die wäbr. oder alkoholische Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine intensiv blaue Farb-reaktion.

$C_4H_7NOS \cdot HCl$ (153.6) Ber. N 9.12 HCl 23.73 Gef. N 9.26 HCl 24.01

b) *Thiobenzoyl-acetamid (II)*

α) *Aus Benzoylacetamid:* Ansätze: 9.78 g (60 mMol) Benzoylacetamid in 500 ccm Äthanol bzw. 9.78 g (60 mMol) Benzoylacetamid in 100 ccm Methanol. Nach Verdampfen der Lösungsmittel hinterblieben violette ölige Rückstände von mercaptanähnlichem Geruch. Berechnungen der Ausbeute auf Grund isolierter Folgeprodukte ergaben an reiner Verbindung II in Äthanol 17%, in Methanol 31% d. Th. Die Rohprodukte waren in Methanol, Äthanol und Chloroform gut löslich, unlöslich in Äther und Wasser. Die alkoholischen Lösungen zeigten eine blaue Farb-reaktion mit Eisen(III)-chlorid.

β) *Aus β -Amino-zimtsäureamid:* 40.5 g (0.25 Mol) scharf getrocknetes β -Amino-zimtsäureamid wurden in 200 ccm absol. Eisessig gelöst. Bei 60° wurde durch die Lösung 6 Stdn. lang ein kräftiger, gut getrockneter Schwefelwasserstoffstrom geleitet. Danach wurden Essigsäure und Schwefelwasserstoff bei $40-50^\circ$ Badtemperatur i. Vak. abgezogen. Es hinterblieb ein violettes, zähflüssiges Öl. Reinausb. an II 33% d. Th., über das Bleidoppelsalz bestimmt (s. unten).

γ) *Bleisalze:* Das violette Öl, nach β) dargestellt, wurde in 20 ccm Eisessig aufgenommen und unter Rühren mit einer Lösung von 81.3 g wasserfreiem Bleiacetat in 300 ccm absol. Methanol versetzt. Das ausgefallene gelbbraune Salz wurde sofort abgesaugt, i. Vak. über Calciumchlorid getrocknet und mit 100 ccm, dann noch zweimal mit je 50 ccm kaltem Pyridin extrahiert. Das gelbe Filtrat wurde mit 200 ccm absol. Methanol von 60° versetzt und, vor Feuchtigkeit geschützt, zur Kristallisation gestellt. Das Bleidoppelsalz schied sich in gelben Nadelbüscheln ab. Ausb. 36.8 g. Zur Analyse wurde aus Pyridin/Äthanol umkristallisiert. Zers.-P. $120-130^\circ$. — Die Verbindung ist gut löslich in Pyridin, Dimethylformamid, wenig

¹⁰⁾ Die Schmp. wurden, soweit nicht anders angegeben, mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt, sie sind korrigiert. Zers.-Pte. wurden auf der Kofler-Heizbank 3 Sek. nach dem Aufstreuen ermittelt.

löslich in heißem Äthanol und heißem Aceton, unlöslich in Wasser. In verd. Essigsäure zersetzt sie sich in wenigen Stunden unter Abscheidung von Bleisulfid.

$\text{PbC}_4\text{H}_6\text{O}_4 \cdot \text{PbC}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (889.0) Ber. N 3.15 Pb 46.62 Gef. N 3.18 Pb 45.98

Bleisalz: 8.89 g (10 mMol) des vorstehenden Bleidoppelsalzes wurden in 500 ccm absol. Äthanol in der Siedehitze schnell gelöst, mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Beim Erkalten schieden sich gelbe Kristalle ab, Ausb. 3.1 g (55%), Zers.-P. 167°. Das Bleisalz ist mäßig löslich in kaltem Pyridin, sehr schwer löslich in Methanol, Äthanol und Aceton.

$\text{PbC}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (563.7) Ber. N 4.97 Pb 36.76 Gef. N 5.20 Pb 36.25

c) *Thiobenzoyl-essigsäure-methylamid (III)*: Aus 3 g (17 mMol) *Benzoylessigsäure-methylamid* in 30 ccm Äthanol. Nach der Reaktion wurde der Alkohol bei 25° abgezogen. Es hinterließ ein violettes Rohprodukt, das mit Eisen(III)-chlorid Blaufärbung gab. Der Gehalt an reinem III errechnete sich aus dem Oxydationsprodukt VII zu 36%.

d) *Thiobenzoyl-acetimidssäure-methylester-hydrochlorid (IVa·HCl)*: Aus 21.4 g (0.1 Mol) *Benzoyl-acetimidssäure-methylester-hydrochlorid*¹¹⁾ in 150 ccm Methanol. Nach 2stdg. Einwirkung von Schwefelwasserstoff begann die Kristallisation farbloser Nadeln. Nach Beendigung der Reaktion wurden 17 g des Hydrochlorides abfiltriert. Das Filtrat wurde i. Vak. bei Raumtemperatur auf ein Viertel des Vol. eingeengt und mit 100 ccm absol. Äther versetzt, wobei weitere 4 g Salz anfielen. Gesamtausb. 91% d. Th. Das Hydrochlorid verlor laufend Chlorwasserstoff, so daß die Analysenwerte stets zu hoch lagen. Mit Wasser bildet es die schwerlösliche gelbe freie Base, die auch in reiner Form thermisch (über 100°) zu erhalten ist.

Thiobenzoyl-acetimidssäure-methylester (IVa): 10 mMol des Hydrochlorids wurden mit 20 ccm Wasser, das 0.8 g (10 mMol) Pyridin enthielt, unter Rühren und Kühlen hydrolysiert. Es fielen gelbe Krusten an, die mit Wasser solange gewaschen wurden, bis keine Chlorionen mehr nachweisbar waren. Zur weiteren Reinigung wurden bei Raumtemperatur gesätt. Lösungen in Äthanol oder Methylenchlorid mit viel Petroläther (40–60°) versetzt und auf 0° gekühlt. Zitronengelbe Nadeln, Zers.-P. 109°. *IVa* ist sehr leicht löslich in Methylenchlorid, leicht in Methanol, Eisessig und Benzol, mäßig in Äther und unlöslich in Wasser und Petroläther. In verd. Natronlauge löst es sich farblos und läßt sich beim Abstumpfen mit Säure wieder ausfällen.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NOS}$ (193.3) Ber. C 62.14 H 5.74 N 7.25 S 16.59

Gef. C 62.27 H 5.76 N 7.40 S 16.41 Mol.-Gew. 188 (Kryoskop. in Dioxan)

e) *Thiobenzoyl-acetimidssäure-äthylester-hydrochlorid (IVb·HCl)*: Aus 11.4 g (50 mMol) *Benzoyl-acetimidssäure-äthylester-hydrochlorid* in 150 ccm Äthanol. Nach 18stdg. Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel bei Raumtemperatur i. Vak. etwa auf die Hälfte eingeengt. Aus dem schwach violettgefärbten Reaktionsgemisch fielen 10.6 g (87%) der Verbindung in farblosen Kristallen aus, die mit viel Äther gewaschen wurden. Das Salz löst sich in absol. Äthanol mit roter Farbe, die mit Eisen(III)-chlorid nach Grün umschlägt. Mit Wasser bildet es die gelbe freie Base, in die es auch beim Erwärmen über 100° allmählich übergeht. Zur Analyse wurde das Salz in absol. Äthanol gelöst und mit Äther wieder gefällt. Farblose Nadelchen.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NOS} \cdot \text{HCl}$ (243.8) Ber. N 5.75 S 13.16 HCl 14.96

Gef. N 5.75 S 13.20 HCl 15.0

¹¹⁾ Aus Benzoyl-acetonitril und Methanol analog dem Äthylester (A. HALLER, Bull. Soc. chim. France [2] 48, 24 [1887]; B. ROTH und J. M. SMITH, J. Amer. chem. Soc. 71, 616 [1949]) dargestellt.

Thiobenzoyl-acetimidensäure-äthylester (IVb): Analog IVa. Zitronengelbe Prismen, Zers.-P. 142–144°. IVb löst sich leicht in Pyridin, mäßig in Äthanol und Äther, nicht in Petroläther und Wasser. Die äthanol. Lösung zeigte mit Eisen(III)-chlorid Grünfärbung.

$C_{11}H_{13}NOS$ (207.3) Ber. N 6.76 S 15.47

Gef. N 6.91 S 15.53 Mol.-Gew. 212 (kryoskop. in Dioxan)

2. *Thiobenzoyl-acetamidin (V)*: 1.93 g (10 mMol) IVa wurden gepulvert und mit 50 ccm 24-proz. wäbr. Ammoniak übergossen; nach 12stdg. Stehenlassen war es praktisch vollständig in das Amidin umgewandelt (lange Nadeln!), Ausb. 1.6 g (90% d. Th.). Unter Luftausschluß und nach völligem Einengen der Mutterlauge wurde praktisch quantit. Ausb. erzielt. Aus Wasser (1 g in 100 ccm) kristallisierte V in langen gelben Nadeln vom Zers.-P. 232°. Es ist nicht löslich in Benzol und kaltem Wasser, sehr schwer löslich in Eisessig und Äther und mäßig löslich in Dioxan, Methanol und Essigester. Eisen(III)-chlorid ergab eine braune Farbreaktion.

$C_9H_{10}N_2S$ (178.3) Ber. C 60.63 H 5.66 N 15.72 S 17.99

Gef. C 60.84 H 5.74 N 15.99 S 17.72

Mol.-Gew. 188 (kryoskop. in Campher)

3. *Disulfid X*: 3.1 g (20 mMol) *I·HCl* wurden in 25 ccm absol. Methanol gelöst, mit 3.2 g (40 mMol) *Pyridin* vermischt und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 2.54 g (20 mMol) *Jod* in 30 ccm Methanol versetzt. Das Disulfid wurde durch Füllen mit Wasser isoliert. Ausb. 2.3 g (99%). Man löste in 20 ccm Dimethylformamid und brachte mit 40 ccm Wasser zur Kristallisation. Zur Analyse wurde aus DMF/Äther umkristallisiert. Farblose Stäbchen, Schmp. 173° (Zers.), unlöslich in Wasser, Aceton, Benzol, Chloroform, Dioxan und Äther, mäßig löslich in siedendem Methanol und gut löslich in DMF und Eisessig. In der Trockenpistole bei 80° zeigte X schon geringe Zers.-Erscheinungen (Gelbfärbung).

$C_8H_{12}N_2O_2S_2$ (232.3) Ber. N 12.06 S 27.60 Gef. N 12.28 S 27.90

4. Isothiazole

a) 3-Hydroxy-5-methyl-isothiazol (VIa)

α) *Mit Brom/Essigester*: 15.4 g (0.1 Mol) *I·HCl* wurden, in 70 ccm absol. Essigester suspendiert, bei 20° tropfenweise mit einer Lösung von 16 g (0.2 Mol) *Brom* in 100 ccm absol. Essigester versetzt. Die Hälfte der Bromlösung wurde schnell entfärbt. Beim weiteren Eintropfen blieb die Bromfarbe erhalten. Es wurde noch 24 Stdn. kräftig gerührt, sodann das Hydrobromid zusammen mit Resten Disulfids vom noch bromhaltigen Lösungsmittel abgetrennt und mit 200 ccm Wasser behandelt. Nach Abfiltrieren des unlöslichen Disulfides (1.3 g) wurde die wäbr. Phase im Perforator mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb ein schwach bräunliches Kristallinat (9.8 g, 85%); aus 200 ccm Ligroin (60–95°) farblose Prismen vom Schmp. 96°, in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln gut löslich. Die methanol. Lösung färbte sich mit Eisen(III)-chlorid blutrot.

β) *Mit Brom/Pyridin*: 11.6 g (50 mMol) des *Disulfids X* suspendierte man unter Zugabe von 8 g (0.1 Mol) *Pyridin* in 70 ccm Essigester und ließ unter Rühren 8 g (0.1 Mol) *Brom* in 50 ccm Essigester zutropfen. Nach 2 Stdn. hatte sich das Reaktionsgemisch aufgehellt. Die feste Phase wurde abfiltriert, der Essigester verdampft und der vereinigte Rückstand in 200 ccm Wasser gelöst, von Trübungen filtriert und die Lösung nach α) weiter aufgearbeitet. Ausb. 11.1 g (97% d. Th.).

C_4H_5NOS (115.2) Ber. C 41.72 H 4.38 N 12.16 S 27.85

Gef. C 41.83 H 4.58 N 12.41 S 28.07 Mol.-Gew. 123 (kryoskop. in Dioxan)

Acetylderivat: 1.15 g (10 mMol) *VIa* wurden mit 10 ccm *Acetanhydrid* und einigen Körnchen Natriumacetat 2 Stdn. auf 100° erwärmt. Aus der klaren Lösung schieden sich beim Erkalten farblose Kristalle ab, die mit Wasser gut ausgewaschen wurden. Ausb. 1.08 g (69% d. Th.). Aus Methanol farblose längliche Täfelchen vom Schmp. 155°, die über 100° stark sublimierten, unlöslich in Äther und Wasser.

$C_6H_7NO_2S$ (157.2) Ber. N 8.91 S 20.39 Gef. N 9.21 S 20.31

b) *3-Hydroxy-5-phenyl-isothiazol (VIb)*

α) *Mit Jod/Kaliumcarbonat*: Das aus 9.78 g (60 mMol) Benzoylacetamid in Äthanol erhaltene *Rohprodukt II* wurde in 100 ccm 99-proz. Äthanol gelöst, mit überschüss. festem Kaliumcarbonat versetzt und unter Rühren und Kühlen mit 0.65 *n* äthanol. *Jodlösung* oxydiert. Verbrauch 21 mMol Jod (Tüpfeln gegen KJ-Stärkepapier). Nach Verdünnen mit 500 ccm Wasser wurde mit Schwefelsäure schwach angesäuert, der ausgeschiedene braune Brei abgetrennt, die wäbr. Phase dreimal nachgeäthert, Brei und Ätherauszüge vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet. Man verdampfte den Äther, nahm in 20 ccm Essigester auf und ließ bei -70° kristallisieren. Ausb. 1.3 g (71%, bez. auf das verbrauchte Oxydationsmittel).

β) *Mit Brom/Pyridin*: Eine Lösung von *II* (Rohprodukt) in Methanol wurde mit 100 ccm. Essigester gemischt, mit 15 ccm *Pyridin* versetzt und mit einer Lösung von *Brom* in Essigester (9.6 g Brom in 50 ccm Essigester) oxydiert. Verbrauch 0.11 Mol Brom. Nach Durchschütteln mit 50 ccm Wasser wurde die Essigesterphase abgehoben, getrocknet und abgedampft. Aus dem zähen braunen Rückstand wurden nach mehrfachem Umkristallisieren 3.3 g (31%, bez. auf Benzoylacetamid) der gewünschten, noch gelben Substanz isoliert.

γ) *Über das Bleidoppelsalz von II*: Zu einer Lösung von 8.89 g (10 mMol) des Salzes in 30 ccm *Pyridin* wurden unter Rühren und Eiskühlung 5.1 g (40 mMol) *Jod* in 62 ccm Äthanol zuge tropft. Vom Bleijodid wurde abfiltriert und mit wenig Äthanol nachgewaschen. Nach Verdünnen des Filtrates mit 300 ccm Wasser wurde schwach angesäuert, der flockige Niederschlag nach mehreren Stdn. abgetrennt und nach dem Trocknen aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 2.85 g (89% d. Th.). Farblose Tafeln, Schmp. 182° (aus Methylenechlorid), gut löslich in Äther, Aceton, Methylenechlorid, Essigester und Äthanol, nicht löslich in Wasser und Petroläther. Eisen(III)-chlorid färbt die äthanol. Lösung blutrot.

C_9H_7NOS (177.2) Ber. C 60.98 H 3.98 N 7.90 O 9.03 S 18.09
Gef. C 61.45 H 4.14 N 7.92 O 9.15 S 18.40
Mol.-Gew. 171 (kryoskop. in Dioxan)

c) *3-Methoxy-5-phenyl-isothiazol (VIIIa)*: 5.8 g des *Imidsäureesters IVa* wurden in 50 ccm Essigester mit 4.8 g (60 mMol) *Pyridin*, sodann unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 4.8 g (60 mMol) *Brom* in 50 ccm Essigester versetzt. Das Brom wurde schnell entfärbt. Man rührte noch einige Min., gab unter Rühren 100 ccm Wasser hinzu, trennte nach Auflösen des Bodenkörpers die Essigesterphase ab und schüttelte die wäbr. Schicht noch zweimal mit frischem Essigester aus. Die vereinigten Auszüge wurden zweimal mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte im Eisschrank, Ausb. 5.2 g (91% d. Th.). Aus 5 ccm Äthanol kam *VIIIa* in farblosen Blättchen vom Schmp. 64°, in allen organischen Lösungsmitteln außer Wasser leicht löslich.

$C_{10}H_9NOS$ (191.2) Ber. N 7.33 S 16.77
Gef. N 7.38 S 16.95 Mol.-Gew. 194 (kryoskop. in Dioxan)

d) *3-Äthoxy-5-phenyl-isothiazol (VIIIb)*: Analog *VIIIa* aus 6.2 g (30 mMol) *IVb*. Das blaßgelbe Öl wurde i. Hochvak. über eine 20 cm lange Vigreux-Kolonne fraktioniert destilliert.

Bei 0.01 Torr/67° ging eine farblose Flüssigkeit von angenehmem aromatischem Geruch über. Ausb. 5.2 g (85% d. Th.). Schmp. 13°, d^{20}_D 1.1698, n^{20}_D 1.5992.

$C_{11}H_{11}NOS$ (205.3) Ber. C 64.36 H 5.42 N 6.82 S 15.62
Gef. C 64.13 H 5.25 N 7.05 S 15.54
Mol.-Gew. 203 (kryoskop. in Dioxan)

e) 3-Amino-5-phenyl-isothiazol (IX): 3.56 g (20 mMol) V wurden in 100 ccm Methanol gelöst, mit 3.2 g (40 mMol) Pyridin versetzt und mit 0.65 n methanol. Jodlösung titriert. Beim Umschlag von Gelb nach Farblos waren 62 ccm Jodlösung (5.1 g = 40 mMol Jod) entfärbt. Die Lösung wurde bis auf etwa 40 ccm eingeeengt und mit 200 ccm Wasser versetzt. Nach einigen Stdn. wurde der flockige Niederschlag abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen. Ausb. 3.4 g (97% d. Th.). Aus 180 ccm 50-proz. Äthanol farblose Blättchen mit Schmp. 194°, leicht löslich in Methanol, mäßig in Äther und Dioxan und schwer in heißem Wasser.

$C_9H_8N_2S$ (176.2) Ber. C 61.33 H 4.58 N 15.90 S 18.19
Gef. C 61.04 H 4.64 N 15.99 S 17.88
Mol.-Gew. 168 (ebullioskop. in Aceton)

Pikrat: Aus den äther. Lösungen von IX und Pikrinsäure. Kanariengelbe Nadelchen, Zers.-P. 230° (aus Äthanol).

$C_9H_8N_2S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (405.3) Ber. N 17.28 S 7.91 Gef. N 17.44 S 7.97

Acetylderivat: 0.44 g (2.5 mMol) IX wurden mit 2 ccm Acetanhydrid und einigen Körnchen Natriumacetat 2 Stdn. auf 100° erwärmt. Nach dem Erkalten wurden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 0.45 g (82% d. Th.). Aus 30 ccm Methanol/Wasser (3:1) farblose Nadelchen vom Schmp. 198°.

$C_{11}H_{10}N_2OS$ (218.3) Ber. N 12.83 S 14.69 Gef. N 12.60 S 14.49

f) [5-Phenyl-isothiazol]-(3 azo1)-naphthylamin-(2): 0.88 g (5 mMol) IX wurden in 10 ccm 80-proz. Phosphorsäure und 5 ccm Wasser gelöst. Bei -4° setzte man unter Rühren portionsweise 0.35 g (5 mMol) Natriumnitrit zu und ließ in die schäumende, gelbe Suspension sofort 0.72 g (5 mMol) β -Naphthylamin in 10 ccm Methanol eintropfen. Nach 5 Min. Rühren wurde in 150 ccm Eiswasser eingegossen, der dunkelbraune Niederschlag abfiltriert, getrocknet und aus ihm mit 50 ccm siedendem Benzol die Azoverbindung extrahiert (der Rückstand war praktisch farblos). Aus dem Benzolextrakt kristallisierten 0.1 g rotorangefarbene Flocken, die zur Analyse 4 mal aus Benzol umkristallisiert wurden. Orangefarbene Nadelchen mit Zers.-P. 257°, die sich in Methanol mit oranger Farbe lösen. In stark saurem Medium Umschlag nach Karminrot.

$C_{19}H_{14}N_4S$ (330.4) Ber. N 16.96 S 9.70 Gef. N 17.06 S 9.95

g) 2-Methyl-5-phenyl-isothiazolon-(3) (VII)

α) Aus Thiobenzoyl-essigsäure-methylamid (III): Das aus 3 g Benzoylessigsäure-methylamid mit H_2S erhaltene violette Rohprodukt (III) wurde in 50 ccm Methanol gelöst, mit 2.7 g (34 mMol) Pyridin versetzt und mit 0.65 n methanol. Jodlösung oxydiert. In der braunen Lösung mußte der Endpunkt der Reaktion getüpfelt werden. Verbrauch 20.6 ccm Jodlösung (1.7 g \sim 13 mMol Jod). Das Lösungsmittel wurde abgezogen, der Rückstand mit 100 ccm Wasser versetzt und nach 24stdg. Stehenlassen abfiltriert. Zur Entfernung der Nebenprodukte erhitzte man das stark farbige Präparat einige Minuten mit 3 n NaOH, VII blieb als farbloser Rückstand. Ausb. 1.17 g (36%, bez. auf Benzoylessigsäure-methylamid). Aus Essigester farblose Stäbchen vom Schmp. 190°, gut löslich in Methanol, schwer in Dioxan. Bei höherer Temperatur sublimiert die Substanz stark.

$C_{10}H_9NOS$ (191.2) Ber. N 7.33 S 16.77

Gef. N 7.42 S 16.40 Mol.-Gew. 189 (kryoskop. in Dioxan)

β) Aus 3-Hydroxy-5-phenyl-isothiazol (VIb) mit Diazomethan: 1.77 g (10 mMol) VIb wurden, in 50 ccm Äther und 50 ccm absol. Methanol gelöst, mit überschüss. ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 3 Tagen wurde das Lösungsmittel abdestilliert; der ölige Rückstand erstarrte nach einer Stde. zu einer Kristallmasse, die auf Ton scharf abgepreßt wurde. Ausb. 1.7 g (89% d. Th.). Aus wenig Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 190°, nach IR-Spektrum und Misch-Schmp. identisch mit dem nach α) synthetisierten Produkt.

In der abgepreßten Mutterlauge war der charakteristische Geruch der O-Methylverbindung VIIIa wahrnehmbar.

5. 4-Brom-isothiazole

Allgemeine Arbeitsmethode: 10 mMol der Isothiazole wurden je nach Löslichkeit in 5 bis 20 ccm Eisessig gelöst. Unter Rühren versetzte man tropfenweise mit einer Lösung von 1.6 g Brom in 10 ccm Eisessig und gab gleichzeitig nach und nach so viel Wasser hinzu, wie jeweils an Eisessig aufgewendet wurde. Mit fortschreitender Bromierung wurden mehr und mehr Kristalle aus der Lösung abgeschieden. Man rührte so lange, bis das Brom restlos entfärbt war, verdünnte schließlich auf das dreifache Vol. mit Wasser, trennte die abgeschiedenen Bromverbindungen ab und wusch mit Wasser.

a) 4-Brom-3-hydroxy-5-methyl-isothiazol: Ausb. 1.9 g (98% d. Th.). Farblose Blättchen, Schmp. 204° (aus Toluol), die bei höherer Temperatur stark sublimierten und leicht löslich in Chloroform, 2*n* NaOH, mäßig in Methanol und schwer in Benzol, Ligroin und Toluol waren.

C₄H₄BrNOS (194.1) Ber. Br 41.18 N 7.22 S 16.53

Gef. Br 40.85 N 7.47 S 16.60 Mol.-Gew. 190 (kryoskop. in Dioxan)

b) 4-Brom-3-hydroxy-5-phenyl-isothiazol: Ausb. 2.45 g (96% d. Th.). Farblose Stäbchen, Schmp. 235° (aus Essigester), die bei höherer Temperatur sublimierten, und gut löslich in Methanol, in siedendem Äthanol, siedendem Chloroform und warmer 2*n* NaOH waren.

C₉H₆BrNOS (256.1) Ber. Br 31.21 N 5.47 S 12.52

Gef. Br 31.52 N 5.63 S 12.81 Mol.-Gew. 248 (kryoskop. in Dioxan)

c) 4-Brom-3-methoxy-5-phenyl-isothiazol: Das abgetrennte Öl wurde bei 0° zur Kristallisation gebracht. Ausb. 2.65 g (98% d. Th.). Aus 80-proz. Äthanol wurden bei 0° farblose Blättchen vom Schmp. 40° ausgefroren, die leicht löslich in Ligroin, unlöslich in Wasser waren.

C₁₀H₈BrNOS (270.1) Ber. N 5.19 S 11.87 Gef. N 5.52 S 11.86

d) 4-Brom-3-amino-5-phenyl-isothiazol: Ausb. 2.42 g (95% d. Th.). Aus 50-proz. Äthanol kamen farblose Mikrokristalle vom Schmp. 126°, die ab 100° sublimierten.

C₉H₇BrN₂S (255.2) Ber. N 10.98 S 12.57 Gef. N 11.17 S 12.59

e) 4-Brom-2-methyl-5-phenyl-isothiazolon-(3): Ausb. 2.5 g (92% d. Th.). Aus wenig Essigester farbl. Prismen, Schmp. 127° (ab 110° Sublimation), die gut löslich in Benzol und Methanol waren.

C₁₀H₈BrNOS (270.1) Ber. N 5.19 S 11.87 Gef. N 5.00 S 12.05