

JOACHIM GOERDELER und HORST HORN¹⁾

Über Isothiazole, IV²⁾

Substituierte 5-Amino-isothiazole und Isothiazolo[5.4-d]pyrimidine

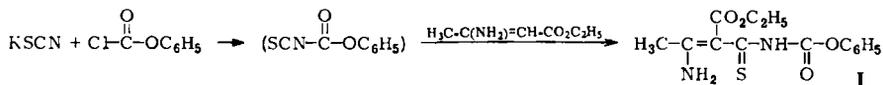
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 7. Dezember 1962)

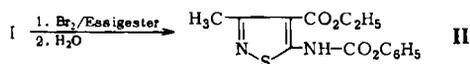
Oxydation der Anlagerungsverbindungen aus Carbophenoxysefölen und einigen anderen Senfölen an β -Amino-crotonester führte zu Isothiazolen vom Typus der Anthranilsäure. Insbesondere erwies sich das 3-Methyl-4-carbäthoxy-5-[carbophenoxy-amino]-isothiazol als eine vielseitig abwandelbare Verbindung, die u. a. zur Synthese von Bicyclen verwendet wurde.

Die Additionsverbindungen aus Senfölen und primären Enaminen nach Art des β -Amino-crotonesters, erstmals 1903 von H. BEHREND und P. HESSE³⁾ beschrieben, bilden eine gut zugängliche Basis für die Gewinnung von substituierten 5-Amino-isothiazolen⁴⁾. Die Variationsmöglichkeiten, die in beiden Komponenten stecken, haben wir in dieser Arbeit besonders durch Verwendung des Carbophenoxy-senföls ausgenutzt.

Nach der Literatur⁵⁾ wird diese Verbindung durch tagelanges Behandeln von Chlorameisensäure-phenylester mit Alkalirhodanid in Benzol dargestellt; die Zeit läßt sich auf 20 Min. verkürzen, wenn in trockenem Acetonitril gearbeitet wird. Dieses Senfölen verändert sich beim Stehenlassen oder Konzentrieren in nicht gekläarter Weise, so daß wir, wie auch die Entdecker, auf Isolierung verzichteten und sogleich die Umsetzung mit dem β -Amino-crotonester in Lösung vornahmen:



Die in 60% Ausbeute anfallende orangerote Verbindung I⁶⁾ gibt bei der Oxydation mit Brom ein Salz, das mit Wasser zur farblosen freien Base II hydrolysiert:



Die hohe Reaktivität des Carbophenoxy-Restes in II erlaubt eine Reihe von Umsetzungen, die mit anderen Acylamino-isothiazolen nicht oder nur sehr viel schlechter möglich sind. Je nachdem, ob die Carbonylgruppe des Restes hierbei mit dem Heterocyclus verbunden bleibt oder nicht, lassen sich diese in zwei Gruppen einteilen.

¹⁾ Auszug aus der Dissertat. H. HORN, Univ. Bonn 1962.

²⁾ III. Mitteil.: J. GOERDELER und W. MITTLER, Chem. Ber. 96, 944 [1963].

³⁾ Liebigs Ann. Chem. 329, 341 [1903].

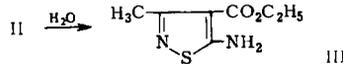
⁴⁾ J. GOERDELER und H. POHLAND, Chem. Ber. 94, 2950 [1961]; 96, 526 [1963].

⁵⁾ A. E. DIXON, J. chem. Soc. [London] 89, 892 [1906].

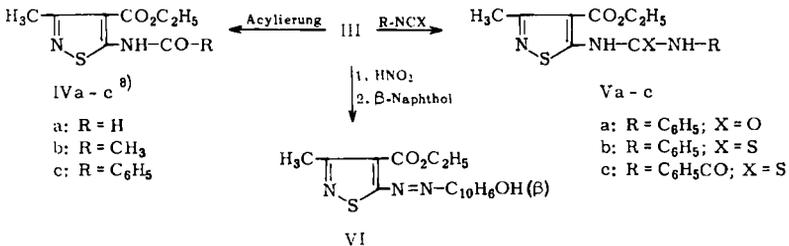
⁶⁾ I geht bei längerem Lagern unter Phenolabspaltung und Aufhellen in eine andere Verbindung, vermutlich ein Pyrimidin-Derivat (vgl. I. c.⁴⁾), über.

1. 3-METHYL-4-CARBÄTHOXY-5-AMINO-ISOTHAZOL

Mit schwachen Basen oder bei längerem Erhitzen in Dimethylformamid/Wasser spaltet II Phenol und CO₂ ab und geht in das primäre Amin III über, eine kristalline,



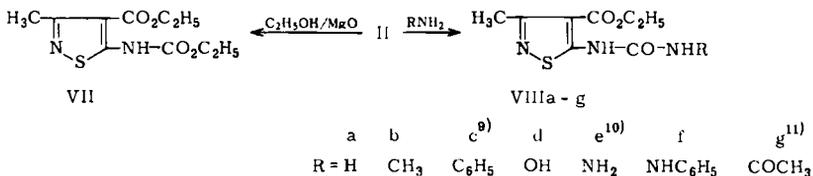
in den meisten Medien einschließlich verdünnter Mineralsäuren (nicht Wasser und Petroläther) leicht lösliche Verbindung⁷⁾. Von Natronlauge wird sie beim Erhitzen zur Aminosäure verseift, ohne daß der Ring merklich angegriffen wird (diese hohe Alkalibeständigkeit zeigte sich auch bei einigen der später beschriebenen Reaktionen). Sonst ist diese Base, ein Analogon des Anthranilsäureesters, an beiden funktionellen Gruppen nur relativ schwierig abzuwandeln (die Aminogruppe wird außer durch den Carbäthoxy-Rest noch durch den Ringstickstoff desaktiviert; die Estergruppe ist sterisch erheblich abgeschirmt). Beispielsweise führte weder die Einwirkung von Ammoniak noch Schmelzen mit Harnstoff oder Thioharnstoff zu einer chemischen Veränderung. Auch bei den gelungenen Umsetzungen waren meist Verschärfungen der üblichen Bedingungen notwendig:



Interessant ist, daß die Acylamine IVa und b auch unmittelbar aus dem Carbo-phenoxy-amin II mit Ameisensäure (Formamid) bzw. Acetanhydrid entstehen. Vielleicht verlaufen diese Reaktionen über die Zwischenstufe von *O*-Acyl-Derivaten.

2. ERSATZ DER PHENOXY-GRUPPE

Nucleophile Agentien, die nicht, wie Wasser, zur instabilen Carbamidsäure führen, ersetzen in II lediglich die Phenoxy-Gruppe. Folgende Umsetzungen wurden erzielt:



⁷⁾ Bekannt ist das isomere 2-Amino-4-methyl-5-carbäthoxy-thiazol (H. ZÜRCHER, Liebigs Ann. Chem. **250**, 289 [1889]), dessen Schmp. bei 175° – gegenüber 113.5° bei III – liegt.

⁸⁾ Die Verbindungen IVb und IVc waren früher⁴⁾ unmittelbar aus Acetyl- bzw. Benzoyl-senfol und Aminocrotonester dargestellt worden; die Identität bestätigt die Strukturen von II und III.

⁹⁾ Identisch mit Va.

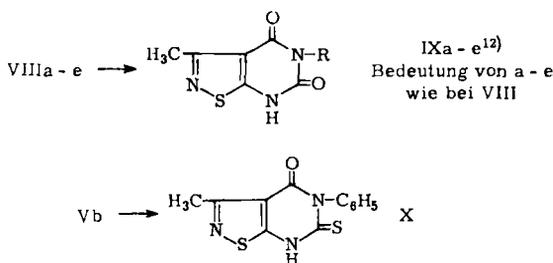
¹⁰⁾ VIIIe gibt mit HNO₂ ein Azid, das mit Alkali zum primären Amin III hydrolysiert.

¹¹⁾ Auch durch Acetylierung von VIIIa erhalten.

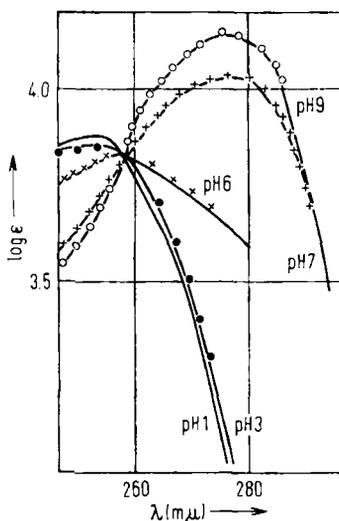
Allgemein sind die Isothiazolylharnstoffe VIII durch hohe Schmelzpunkte und geringe Löslichkeiten charakterisiert. Besonders extrem verhält sich VIIIa, das in nahezu allen Medien unlöslich ist und etwas oberhalb von 270° unter Zersetzung sublimiert.

3. ISOTHAZOLO[5,4-d]PYRIMIDINE

Die Struktur der hier beschriebenen Isothiazolylharnstoffe ermöglichte intramolekulare Ringschlüsse. Sie gelangen leicht durch Erhitzen mit Natronlauge:



Die bicyclischen Verbindungen, deren Strukturformel Ähnlichkeit mit Xanthin erkennen läßt, schmelzen sehr hoch unter Sublimations- und (oft) Zersetzungserscheinungen. Entsprechend ist ihre Löslichkeit sehr schlecht. Die starke Assoziation über Wasserstoffbrücken wird auch durch das IR-Spektrum angezeigt (bei IXa starke,



UV-Spektren von IXa
bei verschiedenem pH

fast ungedielerte Bande zwischen 3200—2750/cm, bei IXb zwischen 3000—2500/cm; Carbonylbanden bei 1700 (IXa) bzw. 1665 und 1720/cm (IXb) im festen Zustand). Schwierigkeiten ergaben sich bei der Elementaranalyse, weil die Substanzen hartnäckig Wasser und auch Eisessig festhalten.

¹²⁾ IXa wurde auch aus IXe mit HNO₂ erhalten.

Die Verbindungen sind deutlich acid, bereits wäßriges Kaliumhydrogencarbonat oder verd. Ammoniak löst sie unter Salzbildung. Die Fällung aus verdünnten alkalischen Lösungen mit Säure erfolgt unter Umständen mit Verzögerung. Der Übergang der Neutralform in die anionische hat den pK_A -Wert 6.4 (vgl. Abbild.).

Da Substitution am N-5 die Acidität nicht ändert, dürfte für letztere im Fall der Verbindung IXa das Wasserstoffatom am N-7 verantwortlich sein. Das Anion ist hier durch vier plausible Resonanzformen einzugrenzen (A):

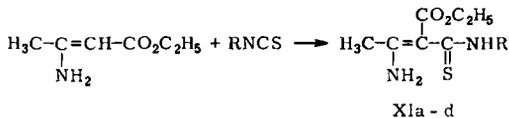


Bei einer Dissoziation am N-5 kämen nur drei derartige Formen in Frage (B).

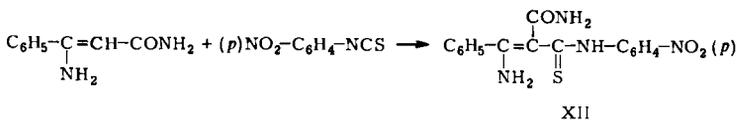
2n HCl bildet mit IXa und b auch in der Hitze (wo einiges gelöst wird) keine Salze; dagegen löst konz. Salzsäure beide Verbindungen bei Raumtemperatur.

4. WEITERE ISOTHIAZOLE

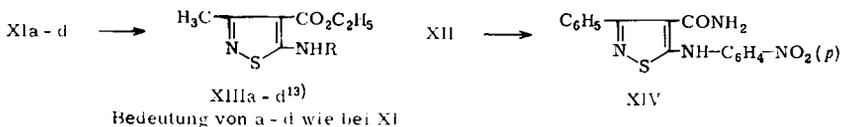
Nach dem allgemeinen Prinzip wurden einige andere bekannte Senföle mit Aminocrotonester umgesetzt:



- a: R = $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (nicht isoliert)
 b: R = $(p)\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$
 c: R = $(p)\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}$ (nicht isoliert)
 d: R = $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$



Für eine N-Addition der Senföle fanden sich keine Anhaltspunkte. Oxydation mit Jod oder Brom, gelegentlich unter Zusatz von Base, gab die erwarteten Isothiazole:



Die IR-Spektren der Isothiazole zeigen gegenüber denen der Vorstufen das Verschwinden einer starken Absorption bei 1100–1175/cm ($\text{C}=\text{S}$?) und Vereinfachung und Abschwächung im NH-Valenzschwingungsbereich. Die früher⁴⁾ als Ringschwin-

¹³⁾ XIII d ist identisch mit VII.

gelöst wurde. Wasserzusatz fällte daraus die freie Base. Ausb. 63 g (70% d. Th.). Farblose Stäbchen, Schmp. 81.0° (aus Ligroin).

$C_{14}H_{14}N_2O_4S$ (306.3) Ber. C 54.89 H 4.60 N 9.15 O 20.89 S 10.46
Gef. C 54.99 H 4.56 N 9.62 O 20.61 S 10.51
Mol.-Gew. 309 (kryoskop. in Dioxan)

3. *3-Methyl-4-carbäthoxy-5-amino-isothiazol (III)*: 2 g *II* wurden in 20 ccm Dimethylformamid mit 2 ccm einer bei Raumtemperatur gesättigten Natriumcarbonatlösung 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die Isolierung erfolgte durch Eintragen in 150 ccm Wasser, Neutralisieren auf pH 7 und Aussalzen mit Kochsalz. Ausb. 1.17 g (93% d. Th.). Farblose Blättchen, Schmp. 113.5° (aus Ligroin).

$C_7H_{10}N_2O_2S$ (186.2) Ber. N 15.05 S 17.21 Gef. N 15.03 S 16.91
Mol.-Gew. 188 (kryoskop. in Dioxan)

4. *3-Methyl-4-carbäthoxy-5-formylamino-isothiazol (IVa)*: 1.86 g *III* wurden 15 Min. mit 10 ccm 80-proz. Ameisensäure unter Rückfluß erhitzt. Bei Erkalten und Verdünnen mit Wasser fiel die Verbindung aus. Ausb. 1.95 g (91% d. Th.). Feine Nadeln (aus Benzol), die bei 188.5° unter leichter Sublimation schmelzen.

$C_8H_{10}N_2O_3S$ (214.3) Ber. N 13.08 S 14.96 Gef. N 13.02 S 15.23

5. *N-Phenyl-N'-[3-methyl-4-carbäthoxy-isothiazolyl-(5)]-harnstoff (Va)*: 1.86 g (0.01 Mol) *III* wurden mit 6 g (0.05 Mol) Phenylisocyanat in 20 ccm Toluol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen kristallisierte man das ausgefallene Produkt aus Eisessig um. Ausb. 2.95 g (76% d. Th.). Feine Nadeln, Schmp. 189.5°.

$C_{14}H_{15}N_3O_3S$ (305.4) Ber. N 13.76 S 10.50 Gef. N 13.65 S 10.68

6. *N-Phenyl-N'-[3-methyl-4-carbäthoxy-isothiazolyl-(5)]-thioharnstoff (Vb)*: 1.86 g (0.01 Mol) *III* wurden mit 6.5 g (0.05 Mol) Phenylsenfölin in 15 ccm Toluol 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das beim Erkalten ausgefallene Produkt wurde in Benzol mit Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 2.2 g (68% d. Th.). Schwach gelbe Stäbchen, Schmp. 200–201° unter leichter Zersetzung.

$C_{14}H_{15}N_3O_2S_2$ (321.4) Ber. N 13.08 S 19.91 Gef. N 13.10 S 20.05

7. *N-Benzoyl-N'-[3-methyl-4-carbäthoxy-isothiazolyl-(5)]-thioharnstoff (Vc)*: 1.86 g (0.01 Mol) *III* wurden mit 4 g (0.025 Mol) Benzoylsenfölin 3 Stdn. in 20 ccm Toluol unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie vorstehend. Ausb. 1.28 g (37% d. Th.). Farblose Stäbchen, Schmp. 192.5–193°.

$C_{15}H_{15}N_3O_3S_2$ (349.4) Ber. N 12.03 S 18.31 Gef. N 11.99 S 18.43

8. *3-Methyl-4-carbäthoxy-isothiazol-(5 azo I)-naphthol-(2) (VI)*: 1 g *III* wurde in konz. Phosphorsäure mit Natriumnitrit diazotiert, mit einer Lösung von β -Naphthol in Methanol gekuppelt und mit Wasser ausgefällt. Rote Nadeln aus Eisessig, Schmp. 191°.

$C_{17}H_{15}N_3O_3S$ (341.3) Ber. N 12.31 Gef. N 12.45

9. *3-Methyl-4-carboxy-5-amino-isothiazol*: 1.86 g *III* wurden 15 Min. in 20 ccm 2*n* NaOH unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und auf pH 7 neutralisiert. Der Niederschlag wurde aus Ligroin (Sdp. 110–130°) umkristallisiert. Ausb. 1.15 g (64% d. Th.). Farblose Nadeln, Schmp. ca. 230° (starke Zers.).

$C_5H_6N_2O_2S$ (158.2) Ber. N 17.71 S 20.38 Gef. N 17.58 S 20.81

10. *N-Substituierte N'-[3-Methyl-4-carbäthoxy-isothiazolyl-(5)]-harnstoffe (VIII)*

Allgemeine Darstellung: 3 g (0.01 Mol) *II* in 20 ccm Dimethylformamid wurden mit einem Überschuß (ca. 10-fach molar) des entsprechenden *Amins*, wie in Tab. 1 angegeben, behandelt.

Danach wurden 100 ccm Wasser zugegeben und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Die infolge geringer Kristallisationstendenz niedrige Ausbeute einiger Verbindungen konnte durch Aussalzen mit Kochsalz verbessert werden.

Tab. 1. *N*-Substituierte *N'*-[3-Methyl-4-carbäthoxy-isothiazolyl-(5)]-harnstoffe

<i>N</i> -Substituent	Reaktionszeit Temp.	Ausbeute %	Charakteristik	Schmp.	Analyse	
					Ber.	Gef.
H (VIII a)	60 Min. 40°	92	farblose Stäbchen (aus Eisessig)	Subl., Zers.	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ S (229.3)	(229.3) 41.92 41.93 4.80 4.90 18.34 18.47 20.41 20.75 14.00 14.09
CH ₃ (VIII b)	90 Min. 40°	52	farblose Nadeln (aus Äthanol)	189.0°	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₃ S (243.3)	(243.3) 17.27 17.07 13.15 13.30
C ₆ H ₅ (VIII c)	4 Stdn. 150°	89	farblose Nadeln (aus Eisessig)	189.5°	siehe unter 5.	
OH (VIII d)	30 Min. 40°	72	farblose Stäbchen (aus 50-proz. Essigsäure)	245–246° (Zers.)	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₄ S (245.3)	(245.3) 17.13 17.28 13.07 13.54
NH ₂ (VIII e)	60 Min. 40°	91	farblose Stäbchen (aus 60-proz. Essigsäure)	245°	C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₃ S (244.3)	(244.3) 22.95 23.05 13.11 13.33
NHC ₆ H ₅ (VIII f)	2–3 Tage 20°	97	farblose rechteckige Blättchen (aus 85-proz. Methanol)	220°	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ S (320.4)	(320.4) 17.47 17.85 10.00 10.48
COCH ₃ (VIII g)	4 Stdn. 150°	65	farblose Blättchen (aus Essigester)	245°	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₄ S (271.3)	(271.3) 15.49 15.60 11.81 12.05

11. *3-Methyl-4-carbäthoxy-isothiazolyl-(5)-carbaminsäureazid*: 1.2 g (0.005 Mol) VIII e wurden in wenig verd. Natronlauge gelöst, mit 0.7 g Natriumnitrit versetzt und langsam mit Salzsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde aus Acetonitril/Wasser (6:4) umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (95% d. Th.). Farblose, feinkristalline Substanz, die sich zwischen 155° und 160° lebhaft zersetzt.

C₈H₉N₅O₃S (255.3) Ber. N 27.44 Gef. N 27.11

12. *4,6-Dioxo-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidine (IX)*

Allgemeine Darstellung: 2 g des entsprechenden Isothiazolyl-harnstoffes VIII wurden in 20 ccm 4*n* NaOH unter Erhitzen gelöst. Nach 5 Min. Sieden kühlte man ab und neutralisierte genau, wobei aus der Lösung das entsprechende Isothiazolo-pyrimidin ausfiel. Weiteres siehe Tab. 2.

13. *4-Oxo-6-thion-3-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin (X)*: 3.2 g (0.01 Mol) V b wurden in 20 ccm 2*n* NaOH 2 Min. zum Sieden erhitzt, abgekühlt und neutralisiert. Umkristallisiert aus Wasser erhielt man feine farblose Nadeln, die ein Mol. Kristallwasser enthalten. Eisessig wird ebenfalls, jedoch nicht stöchiometrisch, festgehalten. Ausb. 1.6 g (66% d. Th.).

C₁₂H₉N₃OS₂·H₂O (293.2) Ber. N 14.33 S 21.84 Gef. N 14.28 S 21.95

Tab. 2. 5-Substituierte 4,6-Dioxo-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidine

Substituent in 5-Stellung	Ausbeute %	Charakteristik	Schmp.	Analyse	
				Ber.	Gef.
H (IXa)	84	farblose Stäbchen (aus Eisessig)	Subl. über 270°	C ₆ H ₅ N ₃ O ₂ S (183.2)	
				C 39.34	39.40
				H 2.75	2.95
				N 22.94	22.90
				O 17.47	18.76
				S 17.51	17.72
CH ₃ (IXb)	71	farblose Stäbchen (aus 20-proz. Essigsäure)	211.5° schwache Subl.	C ₇ H ₇ N ₃ O ₂ S (197.2)	
				C 42.63	42.63
				H 3.58	3.61
				N 21.30	21.29
				S 16.24	16.37
				Mol.-Gew. 199.3 (kryoskop. in Dioxan)	
C ₆ H ₅ (IXc)	90	farblose Blättchen (aus Eisessig)	Subl. über 300°	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂ S (259.3)	
				N 16.20	15.93
				S 12.32	12.38
OH (IXd)	68	farblose Stäbchen (aus 30-proz. Äthanol)	Subl., Zers. ab 250°	C ₆ H ₅ N ₃ O ₃ S (199.2)	
				C 36.18	36.14
				H 2.53	2.59
				N 21.10	21.06
				S 16.10	15.68
NH ₂ (IXe)	87	farblose Stäbchen (aus Eisessig)	Subl., Zers. über 300°	C ₆ H ₆ N ₄ O ₂ S (198.2)	
				C 36.36	36.20
				H 3.12	3.17
				N 28.27	28.85
				O 16.15	16.15
				S 16.18	16.00

Wurde die Verbindung 24 Stdn. bei 80° i. Vak. über Phosphorpentoxyd getrocknet, so war sie frei von Kristallwasser. Beide Formen schmolzen über 250° unter Subl. und Zersetzung.

C₁₂H₉N₃OS₂ (275.4) Ber. N 15.27 S 23.29 Gef. N 15.36 S 22.82

14. [α -Carbäthoxy- β -amino-thiocrotonoyl]-[carbäthoxymethyl]-amin (nicht isoliert) (XIa): 12.9 g (0.1 Mol) β -Amino-crotonsäure-äthylester¹⁴⁾ wurden mit 14.5 g (0.1 Mol) Carbäthoxymethyl-senföl in 50 ccm absol. Benzol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Benzol i. Vak. abgezogen und das zurückgebliebene Produkt ohne Reinigung zum Isothiazol weiterverarbeitet.

15. [α -Carbäthoxy- β -amino-thiocrotonoyl]-[p-nitro-phenyl]-amin (XIb): 12.9 g (0.1 Mol) β -Amino-crotonsäure-äthylester wurden mit 18 g (0.1 Mol) p-Nitro-phenylsenföl in 200 ccm absol. Benzol 4–5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten schieden sich leuchtend rote Kristalle ab, die aus Essigester/Petroläther umkristallisiert wurden. Ausb. 16 g (52% d. Th.). Rote Stäbchen, Schmp. ca. 170° (Zers.).

C₁₃H₁₅N₃O₄S (309.3) Ber. N 13.58 S 10.37 Gef. N 13.34 S 10.87

¹⁴⁾ Bei der Darstellung des β -Amino-crotonsäureesters nach J. N. COLLIE, Liebigs Ann. Chem. 226, 294 [1884], ist es zweckmäßig, Ausgangs- und Endprodukt sorgfältig i. Vak. zu destillieren.

16. [α -Carbäthoxy- β -amino-thiocrotonoyl]-[*p*-nitro-benzoyl]-amin (nicht isoliert) (XIc): Zu einer Lösung von *p*-Nitro-benzoylsenfö, dargestellt aus 18.5 g (0.1 Mol) *p*-Nitro-benzoylchlorid in 50 ccm Aceton und 9.7 g (0.1 Mol) Kaliumrhodanid in 150 ccm Aceton, ließ man unter Rühren eine Lösung von 12.9 g (0.1 Mol) β -Amino-crotonsäure-äthylester in 30 ccm Aceton zutropfen. Nach etwa 1 Stde. hatte die Lösung tiefrote Farbe angenommen. Sie wurde mit 150 ccm Äther versetzt, das ausgefallene Kaliumchlorid abgesaugt und das Filtrat ohne Isolierung zum Isothiazol weiter verarbeitet.

17. [α -Carbäthoxy- β -amino-thiocrotonoyl]-carbäthoxy-amin (XI d): Zu einer Lösung von Carbäthoxy-senfö, dargestellt aus 10.5 g (0.1 Mol) Chlorameisensäure-äthylester und 9.7 g (0.1 Mol) Kaliumrhodanid in 100 ccm Aceton bei Raumtemperatur innerhalb von 15 Min., ließ man 2–3 Min. später eine Lösung von 12.9 g (0.1 Mol) β -Amino-crotonsäure-äthylester in 100 ccm Aceton bei 40° unter Rühren zutropfen. Nach 30 Min. wurde das Reaktionsgemisch in Wasser eingetragen und das ausfallende, gelbe Kristallisat aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 7.3 g (35% d. Th.), orangerote Blättchen, Schmp. ca. 145° (Zers.).

$C_{10}H_{16}N_2O_4S$ (260.4) Ber. N 10.76 S 12.34 Gef. N 10.64 S 12.26

18. [α -Carbamoyl- β -amino-thiocinnamoyl]-[*p*-nitro-phenyl]-amin (XII): 5 g (0.03 Mol) β -Amino-zimtsäureamid wurden mit der äquivalenten Menge *p*-Nitro-phenylsenfö (6 g) in 200 ccm Benzol unter Rückfluß erhitzt. Nach 5 Stdn. kühlte man ab, isolierte das Ausgefällene und kristallisierte es aus einem Aceton/Wasser-Gemisch um. Leuchtend gelbe Blättchen, die ab 200° unter Zersetzung schmelzen. Ausb. 7.9 g (63% d. Th.).

$C_{16}H_{14}N_4O_3S$ (342.4) Ber. N 16.37 S 9.36 Gef. N 16.52 S 9.49

19. 3-Methyl-4-carbäthoxy-5-[carbäthoxymethyl-amino]-isothiazol (XIIIa): Das unter 14. dargestellte Senföladdukt XIa wurde in 100 ccm Essigester aufgenommen und wie unter 2. mit Brom versetzt, bis Jod-Stärkepapier freies Brom anzeigte (Bromverbrauch 86% d. Th.). Darauf unterschichtete man mit 50 ccm 2*n* Na₂CO₃ und schüttelte gut durch. Die abgetrennte und verdampfte Essigesterschicht hinterließ einen sehr schmierigen Rückstand, aus dem das Isothiazol mit Ligroin (Sdp. 60–80°) extrahiert wurde. Ausb. 4.3 g (16.5% d. Th.) (bez. auf β -Amino-crotonsäureester). Farblose Nadeln, Schmp. 70.0° (aus Ligroin).

$C_{11}H_{16}N_2O_4S$ (272.3) Ber. C 48.48 H 5.92 N 10.29 S 11.77
Gef. C 48.68 H 5.95 N 10.28 S 11.99

20. 3-Methyl-4-carbäthoxy-5-[*p*-nitro-phenylamino]-isothiazol (XIIIb): 31 g (0.1 Mol) XIb wurden in 20 ccm Pyridin gelöst und langsam mit einer konz. Lösung von 0.2 Mol Jod in Äthanol versetzt. Das ausgefallene Isothiazol wurde abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 2.7 g (88% d. Th.). Hellgelbe Nadelchen, Schmp. 216° (subl.).

$C_{13}H_{13}N_3O_4S$ (307.3) Ber. N 13.67 S 10.40 Gef. N 13.62 S 10.52

21. 3-Methyl-4-carbäthoxy-5-[*p*-amino-phenylamino]-isothiazol: 200 mg XIIIb wurden in 30 ccm heißem Äthanol mit 2 g Zinn(II)-chlorid und 5 ccm konz. Salzsäure etwa 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die zuletzt klare Lösung wurde stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol erhielt man farblose Nadelchen vom Schmp. 162° (subl.).

$C_{13}H_{15}N_3O_2S$ (277.3) Ber. N 15.16 Gef. N 15.36

22. 3-Methyl-4-carbäthoxy-5-[*p*-nitro-benzoylamino]-isothiazol (XIIIc): Die Acetonlösung von XIc wurde mit einer konz. Lösung von 0.2 Mol Jod in Äthanol oxydiert. Um die entstehende Jodwasserstoffsäure, die in zu großer Konzentration die Oxydation hemmt, abzufangen, setzte man gegen Ende 5 ccm konz. Ammoniak zu. Das ausfallende Produkt wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 6.2 g (18.5% d. Th., bez. auf *p*-Nitro-

benzoylchlorid). Zur weiteren Reinigung ist Umlösen aus Glykolmonoäthyläther (Cellosolve) oder Diäthylen-glykolmonoäthyläther (Carbitol) geeignet. Farblose Blättchen, Schmp. 175°.

$C_{14}H_{13}N_3O_3S$ (335.3) Ber. N 12.53 S 9.56 Gef. N 12.72 S 9.45

23. *3-Methyl-4-carbäthoxy-5-[p-amino-benzoylamino]-isothiazol*: 300 mg *XIIIc* wurden in 30 ccm Äthanol mit 2 g Zinn(II)-chlorid und 5 ccm konz. Salzsäure etwa 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die zuletzt klare Lösung wurde stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers blieben Kristalle, die aus Aceton/Äthanol umkristallisiert wurden. Ausb. 150 mg farbloser Nadelchen, Schmp. 246°.

$C_{14}H_{15}N_3O_3S$ (305.3) Ber. N 13.76 Gef. N 14.01

24. *3-Methyl-4-carbäthoxy-5-[carbäthoxy-amino]-isothiazol (XIII d)*: 2.6 g (0.01 Mol) *XI d* wurden in 20 ccm Pyridin gelöst und mit einer konz. Lösung von 0.02 Mol Jod in Äthanol versetzt. Durch Wasserzusatz wurde das Isothiazol ausgefällt und aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.5 g (96% d. Th.). Farblose Nadeln, Schmp. 75.5°

$C_{10}H_{14}N_2O_4S$ (258.3) Ber. N 10.84 S 12.41 Gef. N 10.78 S 12.63

25. *3-Phenyl-4-carbamoyl-5-[p-nitro-phenylamino]-isothiazol (XIV)*: 3.4 g (0.01 Mol) *XII* wurden in 20 ccm Pyridin gelöst und mit einer Jod-Lösung wie unter 24. versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 2.4 g (71% d. Th.). Gelbe Blättchen, Schmp. 265°.

$C_{16}H_{12}N_4O_3S$ (340.3) Ber. N 16.46 S 9.41 Gef. N 16.65 S 9.32

26. *3-Methyl-4-carboxy-5-[carboxymethyl-amino]-isothiazol (XV)*: Eine Lösung von 1.35 g *XIII a* wurde 3 Min. in 5 ccm 6*n* NaOH zum Sieden erhitzt und nach Abkühlen angesäuert, wobei die Substanz ausfiel. Ausb. 1 g (91% d. Th.). Farblose, rechteckige Blättchen, die sich bei 240° zersetzen.

$C_7H_8N_2O_4S$ (216.2) Ber. N 12.96 S 14.83 Gef. N 12.90 S 14.52
