

JOACHIM GOERDELER und ULRICH KEUSER

Über Isothiazole, V<sup>1)</sup>

## Synthese von Benzthiazolen und Tetrahydro-2.1-benzisothiazolen aus Dimedonmonoimiden

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

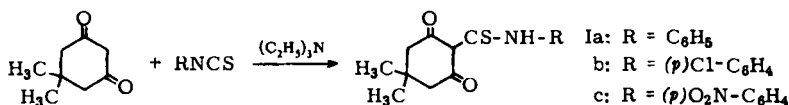
(Eingegangen am 3. März 1964)

Arylsenföle wurden an Dimedon und dessen Monoimide angelagert und anschließend dehydriert, wobei in Abhängigkeit von Reaktionsbedingungen und Struktur Benzthiazole oder Tetrahydro-2.1-benzisothiazole entstanden. Entsprechende Isothiazoline lagern sich säure- und basenkatalysiert in Benzthiazole um.

Enamine vom Typ des  $\beta$ -Amino-crotonesters addieren in  $\alpha$ -Stellung Alkyl-, Aryl- und Acylsenföle; anschließende Dehydrierung ergibt substituierte 5-Amino-isothiazole<sup>1)</sup>. Die vorliegenden Untersuchungen befassen sich mit der Frage, ob auch Enamine, die sich von Cyclohexandion-(1.3) bzw. Dimedon ableiten, entsprechend reagieren.

### 1. ADDITION

Dimedon allein reagiert nicht mit Arylsenfölen. Es genügt jedoch eine katalytische Menge tertiärer Base, um die Addition vollständig ablaufen zu lassen:



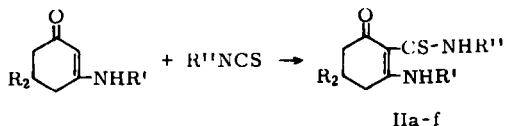
Das steht im Gegensatz zum Verhalten offenkettiger 1.3-Diketone, die stöchiometrische Mengen Base benötigen<sup>2)</sup>. Der geringe Aciditätsunterschied zwischen Dimedon und seinem Senföle-Addukt — vermutliche Ursache für das Phänomen — hängt wahrscheinlich mit starker Chelatisierung der Verbindungen I zusammen. (Sie liegen in Chloroform vorwiegend als Enolketone mit einer Carbonylbande bei 1620/cm vor; geringe Anteile des Diketons lassen sich an der ziemlich schwachen Carbonylbande bei 1710–1725/cm erkennen).

Mit den „Monoimiden“ des Cyclohexandions und Dimedons, die in Lösung praktisch vollständig als Enamine auftreten<sup>3)</sup>, gelangen ohne Katalysator die folgenden Umsetzungen:

<sup>1)</sup> IV. Mitteil.: J. GOERDELER und H. HORN, Chem. Ber. 96, 1551 [1963].

<sup>2)</sup> D. E. WORRAL, J. Amer. chem. Soc. 42, 1055 [1920].

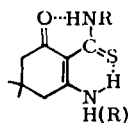
<sup>3)</sup> Dimedonimid besitzt in Chloroform zwei schwache Banden bei 3510 und 3400 und zwei starke bei 1600 und 1580/cm; Dimedon-methylimid je eine Bande bei 3450 (m) und 1585/cm (ss).



	a	b	c	d	e	f
R	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
R'	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
R''	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	( <i>p</i> )Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	( <i>p</i> )O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	( <i>p</i> )O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

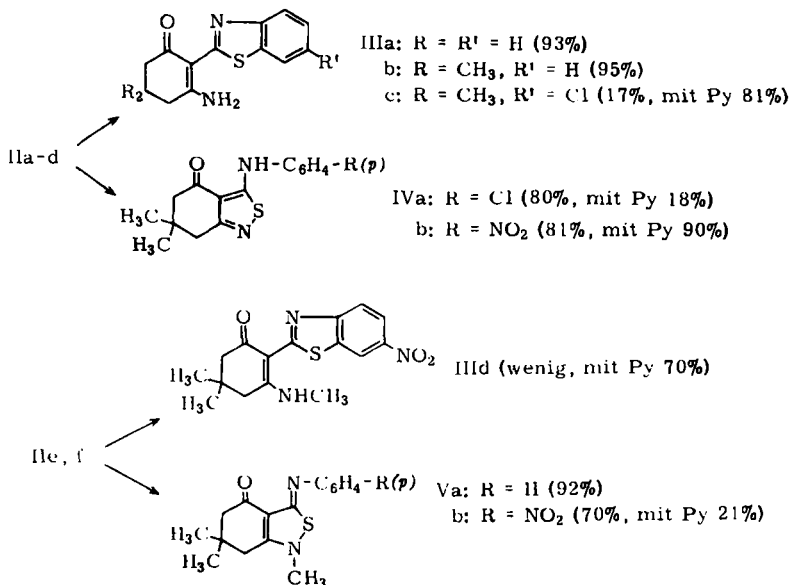
Die Additions-geschwindigkeit ist, verglichen mit der entsprechender offenkettiger Enamine<sup>4)</sup>, deutlich geringer; infolgedessen läßt sich Methylsenföhl nicht mehr einsetzen. In dem polaren Acetonitril verlaufen die Reaktionen schneller als in Benzol.

Die meist farblosen, kristallinen, beständigen Verbindungen II sind echte Enamine (Carbonylbanden bei 1570–1610/cm). Die primären Amine IIa–d besitzen in Chloroform oder Tetrachlormethan nur eine Bande im normalen NH-Bereich bei 3440/cm; sie fehlt den sekundären Aminen IIe, f völlig<sup>5)</sup>. Dem wird eine Formel mit doppelter Chelatisierung gerecht.



## 2. DEHYDRIERUNG

Die Verbindungen II sind mit Brom in Essigester (mit und ohne Pyridin) zu Heterocyclen dehydrierbar. Dieser Vorgang ist prinzipiell zweigleisig:



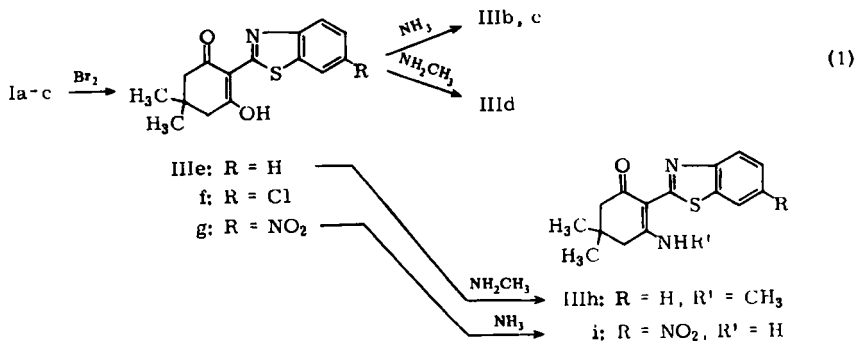
<sup>4)</sup> J. GOERDELER und H. POHLAND, Chem. Ber. 96, 526 [1963].

<sup>5)</sup> Weitere NH-Banden finden sich erst unterhalb von 3100/cm. In KBr ist eine breite Absorption zwischen 3400 und 3100/cm vorhanden.

Der Reaktionsverlauf hängt von Struktur und Bedingungen ab: Desaktivierung des Aryls (z. B. durch Nitrogruppen) oder Aktivierung der Aminogruppe (z. B. durch Methyl) begünstigt die Isothiazolbildung, Zusatz von Pyridin die Benzthiazolbildung (Ausnahme: IV b). Ersteres bedarf keiner Erläuterung, letzteres beruht vielleicht auf partieller Deprotonierung der Thioamid-Gruppe.

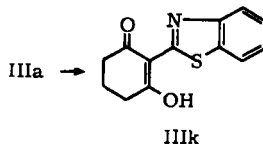
Obwohl die dehydrierende Cyclisierung von *N*-Aryl-thioamiden zu Benzthiazolen bekannt ist<sup>6)</sup>, bildet sie im Bereich der Verbindungen  $R-NH-C(=C)-CS-NHAr$  ein Novum. Ihr Auftreten hier und die dadurch entstandene Konkurrenzsituation hängen möglicherweise mit der starren planaren Fixierung der Gruppe  $O=C-C(=C)-NHR$  zusammen, die die Nucleophilie der Aminogruppe schwächt und deshalb die Isothiazolbildung benachteiligt.

Im Einklang mit den angegebenen Konstitutionen IIIa–d, IV und V verlaufen folgende Umsetzungen (1):



Durch entsprechende Aminierung wurden auch die unmittelbar nicht zugänglichen Verbindungen IIIh und i hergestellt.

Umgekehrt können durch alkalische (z. T. auch saure) Hydrolyse der Benzthiazolyl-dimedonimide die freien Dione wieder zurückgewonnen werden. Auf diese Weise erhielten wir auch 1-[Benzthiazolyl-(2)]-cyclohexandion-(2.6) (IIIk):



Das Verfahren in seinen beiden Varianten ist also geeignet, Benzthiazolyl-dimedon und dessen Imid-Derivate nach Wahl herzustellen.

Isothiazole lassen sich in guter Ausbeute nur beim Vorliegen bestimmter Strukturmerkmale gewinnen.

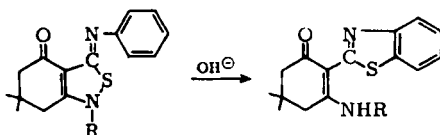
<sup>6)</sup> A. HUGERSHOFF, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3130 [1901]; **36**, 3121 [1903].

## 3. EIGENSCHAFTEN

Die Benzthiazole — hochschmelzende, wenig lösliche Verbindungen — liegen in Chloroform vollständig als Enole (IIIe—g und k) bzw. Enamine (IIIa—d, h und i) vor. Auch hier, wie bei den Vorstufen, zeigen die IR-Spektren starke Chelatisierung. Oxydativer Abbau von IIIe mit Chromat führte, wie der des Dimedons selbst<sup>7)</sup>, zur 3.3-Dimethyl-glutarsäure. Eine Säurespaltung zur Benzthiazolketocarbonsäure dagegen mißlang auch bei Variation der alkalischen Bedingungen.

Die Isothiazole IVa, b schmelzen niedriger als die isomeren Benzthiazole. Bei ihnen wie auch bei den Isothiazolinen (Va, b) liegt die IR-Absorption der Carbonylgruppe gegenüber den Vorstufen kürzerwellig (1630—1660/cm). Gegen Säuren und Basen sind sie weitgehend resistent (die Nitroverbindung IVb bildet mit Alkali ein tiefrotes Salz).

Die interessanteste Eigenschaft der Isothiazoline ist ihre Fähigkeit, sich mit Alkali<sup>8)</sup> in die entsprechenden Benzthiazole umzulagern:



Die Reaktion ist irreversibel; Mesomeriebetrachtungen machen dies verständlich. Die Umlagerung zeigt gewisse Ähnlichkeiten mit dem von F. KURZER und P. M. SANDERSON<sup>9)</sup> beobachteten Übergang gewisser 1.2.4-Thiodiazoline in Benzthiazole. In beiden Fällen ist eine Heterolyse der S—N-Bindung anzunehmen, der die Neuordnung zu dem stabileren Heterocyclus folgt.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für ein Stipendium.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt, sind also korrigiert. — Die Verbindungen wurden im Folgenden systematisch angeordnet, so daß gelegentlich ihre Reihenfolge nicht mit der ihrer römischen Ziffern übereinstimmt.

## A. Cyclohexandion-thiocarbonsäureanilide

1) 1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-thiocarbonsäure-(4)-anilid (Ia): 3.5 g (25 mMol) Dimedon, 3.75 g (25 mMol) Phenylsenföl und 5 Tropfen Triäthylamin in 25 ccm Acetonitril wurden 20 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach fraktioniertem Einengen (gegen Schluß langsam, da sonst schwer zu entfernende Schmierer mit ausfallen) und Waschen der Kristallisate mit Äther und Wasser wurden 4.15 g (60% d. Th.) Ia gewonnen. Aus Essigester farblose Blättchen vom Schmp. 130°. Ia ist in Äthanol, Essigester und Acetonitril mäßig, in Äther und Benzol kaum löslich.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S (275.4) Ber. N 5.09 S 11.64

Gef. N 5.32 S 11.82 Mol.-Gew. 274, 269 (kryoskop. in Campher)

<sup>7)</sup> A. W. CROSSLY, J. chem. Soc. [London] **75**, 777 [1899].

<sup>8)</sup> Bei Va auch unter dem Einfluß von Säure.

<sup>9)</sup> J. chem. Soc. [London] **1960**, 3240.

2) *1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-thiocarbonsäure-(4)-[p-chlor-anilid] (Ib)*: Analog Ia aus 2.80 g (20.0 mMol) *Dimedon* und 3.40 g (20.0 mMol) *p-Chlor-phenylsenfö*l in 15 ccm Acetonitril (24 Stdn. Erhitzen). Aus dem nach fraktioniertem Einengen erhaltenen inhomogenen Produkt (farblose, gelbe und orangefarbene Bestandteile) konnte *Ib* durch heißen Essigester herausgelöst werden. Ausb. 3.6 g (58% d. Th.) farblose Stäbchen vom Schmp. 143–144°. Löslichkeiten wie Ia.

$C_{15}H_{16}ClNO_2S$  (309.8) Ber. N 4.52 S 10.35 Gef. N 4.44 S 10.37

3) *1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-thiocarbonsäure-(4)-[p-nitro-anilid] (Ic)*: Analog Ia aus 1.40 g (10.0 mMol) *Dimedon* und 1.80 g (10.0 mMol) *p-Nitro-phenylsenfö*l. Während des 1½stdg. Erhitzens schied sich eine schwefelfreie, blaßgelbe Substanz aus, von der abfiltriert wurde. Nach fraktioniertem Einengen erhielt man 1.82 g (57% d. Th.), aus Essigester orangefarbene Stäbchen vom Schmp. 151°.

$C_{15}H_{16}N_2O_4S$  (320.4) Ber. N 8.74 S 10.01  
Gef. N 8.97 S 10.39 Mol.-Gew. 327 (kryoskop. in Campher)

### B. Cyclohexandion-monoimid-thiocarbonsäureanilide

4) *Cyclohexandion-(1.3)-monoimid*: Die tiefrote Lösung von 30.0 g (0.268 Mol) *Dihydro-resorcin* in 30 ccm konz. *Ammoniak* wurde 7 Stdn. auf 50–60° gehalten, dann über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Beim Einengen der Lösung i. Vak. (40°) schieden sich insgesamt 20.7 g (70% d. Th.) des Imids aus (den letzten Fraktionen haftete ein rotes Öl an, das nur durch verlustreiches Waschen mit Wasser zu entfernen war). Aus Benzol/Petroläther wurden gelbe Blättchen vom Schmp. 103–104° erhalten. Die erstarrte Schmelze schmolz erneut bei 134–135° (reversibel). *Cyclohexandion-(1.3)-monoimid* ist in allen organischen Lösungsmitteln (außer Petroläther) und in Wasser gut löslich.

$C_6H_9NO$  (111.1) Ber. N 12.60 Gef. N 12.90

5) *Cyclohexandion-(1.3)-monoimid-thiocarbonsäure-(2)-anilid (IIa)*: Die tiefrote Lösung von 5.55 g (50 mMol) *Cyclohexandion-(1.3)-monoimid* und 6.75 g (50.0 mMol) *Phenylsenfö*l in 50 ccm Acetonitril wurde 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach fraktioniertem Einengen erhielt man 6.7 g (56% d. Th.) Rohprodukt, dem ein klebriges, rotes Öl anhaftete, das durch Waschen mit Äthanol/Äther entfernt wurde. Aus Acetonitril gelbe Blättchen vom Schmp. 163°. *IIa* ist in Acetonitril, Essigester und Äthanol mäßig, in Äther und Benzol kaum löslich.

$C_{13}H_{14}N_2OS$  (246.3) Ber. C 63.39 H 5.73 N 11.38 S 13.02  
Gef. C 63.36 H 5.62 N 11.59 S 12.95  
Mol.-Gew. 249 (kryoskop. in Dioxan)

6) *1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-monoimid-thiocarbonsäure-(4)-anilid (IIb)*: 2.78<sup>g</sup> (20.0 mMol) *Dimedonmonoimid*<sup>10</sup> und 2.7 g (20 mMol) *Phenylsenfö*l in 20 ccm Acetonitril wurden 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach fraktioniertem Einengen und Waschen mit Wasser erhielt man 4.7 g Rohprodukt (86% d. Th.), aus Essigester gelbe Stäbchen vom Schmp. 228°. Löslichkeiten wie bei *IIa*.

$C_{15}H_{18}N_2OS$  (274.4) Ber. N 10.21 S 11.69 Gef. N 10.04 S 11.95

7) *1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-monoimid-thiocarbonsäure-(4)-[p-chlor-anilid] (IIc)*: Analog *IIb* aus 1.39 g (10.0 mMol) *Dimedonmonoimid* und 1.69 g (10.0 mMol) *p-Chlor-phenylsenfö*l in 15 ccm Acetonitril (56 Stdn. Erhitzen). Nach schonendem Eindampfen und

<sup>10</sup> P. HAAS, J. chem. Soc. [London] **89**, 191 [1906].

Waschen der gelben Kristallmasse mit Äther und 50° warmem Wasser wurden 2.28 g (74% d. Th.) *IIc* gewonnen. Aus Essigester hellgelbe Nadeln vom Schmp. 172°.

$C_{15}H_{17}ClN_2OS$  (308.8) Ber. Cl 11.48 S 10.38

Gef. Cl 11.65 S 10.50 Mol.-Gew. 306, 307 (kryoskop. in Campher)

8) *1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-monoinimid-thiocarbonsäure-(4)-[p-nitro-anilid]* (*II d*): Analog *II b* aus 2.78 g (20.0 mMol) *Dimedonmonoinimid* und 3.60 g (20.0 mMol) *p-Nitrophenylsenfö*l in 20 ccm Acetonitril (16 Stdn. Erhitzen). Nach fraktioniertem Einengen und Waschen mit Äther und 50° warmem Wasser wurden 4.25 g Rohprodukt erhalten. Aus Essigester hellgelbe Nadeln vom Schmp. 209—210°.

$C_{15}H_{17}N_3O_3S$  (319.4) Ber. N 13.16 S 10.04

Gef. N 13.47 S 9.76 Mol.-Gew. 307, 309 (kryoskop. in Campher)

9) *1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-monomethylimid*: Die Lösung von 5.00 g (35.7 mMol) *Dimedon* in 15 g 33-proz. wäßr. *Methylamin*-Lösung wurde nach 15stdg. Stehenlassen 2 Stdn. bei 50° gehalten und anschließend bei ca. 40° i. Vak. bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde über konz. Schwefelsäure i. Vak. getrocknet und aus Aceton umkristallisiert; 4.6 g farblose Nadeln (84% d. Th.) vom Schmp. 156°, in Methanol, heißem Wasser und Essigester, Chloroform und Aceton gut, in Äther, Benzol wenig löslich.

$C_9H_{15}NO$  (153.2) Ber. C 70.55 H 9.87 N 9.14 Gef. C 69.89 H 10.10 N 8.85

10) *1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-monomethylimid-thiocarbonsäure-(4)-anilid* (*II e*): Analog *II b* erhielt man aus 3.06 g (20.0 mMol) *Dimedon-monomethylimid* und 2.70 g (20.0 mMol) *Phenylsenfö*l nach 48stdg. Kochen in 15 ccm Acetonitril, Erkalten und Waschen der ausgeschiedenen kristallinen Substanz mit Äther und 50° warmem Wasser 4.5 g (78% d. Th.) Rohprodukt, aus Acetonitril fast farblose, derbe Kristalle vom Schmp. 181°. Löslichkeiten wie bei *II a*.

$C_{16}H_{20}N_2OS$  (288.4) Ber. N 9.71 S 11.12 Gef. N 9.88 S 11.50

11) *1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-monomethylimid-thiocarbonsäure-(4)-[p-nitro-anilid]* (*II f*): Analog *II b* aus 1.53 g (10.0 mMol) *Dimedon-monomethylimid* und 1.80 g (10.0 mMol) *p-Nitrophenylsenfö*l in 10 ccm Acetonitril (16 Stdn. Erhitzen); Ausb. 2.33 g (70% d. Th.). Aus Methanol orangefarbene, verfilzte Nadeln vom Schmp. 174°.

$C_{16}H_{19}N_3O_3S$  (333.4) Ber. N 12.60 S 9.62

Gef. N 12.87 S 10.06 Mol.-Gew. 332, 338 (kryoskop. in Campher)

### C. Benzthiazolyl-cyclohexandione

12) *1-[Benzthiazolyl-(2)]-cyclohexandion-(2.6)* (*III k*): 300 mg (1.23 mMol) *III a* wurden in 10 ccm Äthanol, 2 ccm konz. *Salzsäure* und 5 ccm Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten schieden sich 0.25 g (83% d. Th.) *III k* aus. Aus Äthanol farblose Nadelchen vom Schmp. 185°. *III k* ist in Essigester und Äthanol mäßig, in Äther und Benzol kaum löslich.

$C_{13}H_{11}NO_2S$  (245.3) Ber. C 63.65 H 4.52 N 5.71 S 13.07

Gef. C 63.63 H 4.51 N 5.94 S 13.34

Mol.-Gew. 251 (kryoskop. in Campher)

13) *1.1-Dimethyl-4-[benzthiazolyl-(2)]-cyclohexandion-(3.5)* (*III e*)

a) *Durch Dehydrierung von Ia*: Zur Suspension von 5.50 g (20.0 mMol) *I a* in 50 ccm absol. Essigester ließ man bei 18° innerhalb von 30 Min. unter Rühren 3.2 g (40 mMol) *Brom* in 10 ccm absol. Essigester tropfen. Dann wurde das ausgeschiedene Hydrobromid gesammelt, 2mal mit je 10 ccm absol. Essigester und 2mal mit je 10 ccm absol. Äther gewaschen und

nach dem Trocknen in hydrogencarbonathaltiges Wasser eingetragen. Die ausfallende, farblose Base wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 5.3 g (97% d. Th.). Aus Äthanol farblose Nadelchen vom Schmp. 206°. Löslichkeit wie IIIk.

b) Analog IIIk aus 0.30 g (1.1 mMol) *IIIb* (24 Stdn. erhitzt). Ausb. 0.27 g (90% d. Th.).

c) 35 mg (0.13 mMol) *IIIb* wurden in 4 ccm 2 n NaOH und 4 ccm Äthanol 3.5 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Nach Erkalten, Verdünnen mit 20 ccm Wasser und Ansäuern mit verd. Salzsäure schieden sich 30 mg (85% d. Th.) *IIIe* aus.

$C_{15}H_{15}NO_2S$  (273.4) Ber. N 5.12 S 11.73 Gef. N 5.38 S 12.15

14) *1,1-Dimethyl-4-[6-chlor-benzthiazolyl-(2)]-cyclohexandion-(3,5)* (*III f*): Analog *IIIe*, Verfahren a), aus 1.55 g (5.00 mMol) *Ib* in 40 ccm absol. Essigester und 0.80 g (10 mMol) *Brom* in 10 ccm absol. Essigester. Ausb. 1.49 g (97% d. Th.), aus Äthanol farblose Nadelchen vom Schmp. 226° (Zers.). Löslichkeiten wie IIIk.

$C_{15}H_{14}ClNO_2S$  (307.8) Ber. N 4.55 S 10.70 Gef. N 4.53 S 10.70

15) *1,1-Dimethyl-4-[6-nitro-benzthiazolyl-(2)]-cyclohexandion-(3,5)* (*III g*)

a) Analog *IIIe*, Verfahren a), aus 3.20 g (10.0 mMol) *Ic*. Ausb. 3.1 g (93% d. Th.). Aus Essigester gelbe Nadelchen vom Schmp. 275 (Zers.).

b) Analog *IIIk*, aus 35 mg (0.11 mMol) *IIIi* durch 2stdg. Erhitzen der tiefroten Lösung zum Sieden. Ausb. 30 mg (85% d. Th.) (analog aus *III d* 99%). *III g* ist in Essigester und Äthanol mäßig, in Äther und Benzol kaum löslich.

$C_{15}H_{14}N_2O_4S$  (318.4) Ber. N 8.80 S 10.07

Gef. N 8.80 S 10.18 Mol.-Gew. 313, 314 (kryoskop. in Campher)

#### D. Benzthiazolyl-cyclohexandion-monoimide

16) *1-[Benzthiazolyl-(2)]-cyclohexandion-(2,6)-monoimid (III a)*: Zur Suspension von 2.46 g (10.0 mMol) *IIa* in 40 ccm absol. Essigester ließ man nach Zugabe von 1.58 g (20.0 mMol) Pyridin bei 0° innerhalb von 10 Min. 1.6 g (20 mMol) *Brom* in 10 ccm absol. Essigester unter Rühren tropfen. Nach 30 Min. wurde ein gelbliches Festprodukt gesammelt, 2mal mit je 10 ccm absol. Essigester und 2mal mit je 10 ccm absol. Äther gewaschen und solange mit Wasser behandelt, bis das Filtrat neutral reagierte. Zurück blieben 0.90 g *IIIa*. Aus der i. Vak. zur Trockne eingeengten Essigesterlösung wurde eine braune, zähe Substanz erhalten, die mit Wasser digeriert und anschließend in heißer, äthanol. Lösung mit Aktivkohle behandelt wurde. Durch fraktioniertes Einengen wurden daraus weitere 1.37 g *IIIa* erhalten. Gesamtausb. 2.27 g (93% d. Th.). Aus Äthanol (mit Aktivkohle) farblose, verfilzte Nadelchen vom Schmp. 238°, in Essigester und Äthanol mäßig, in Äther und Benzol kaum löslich.

$C_{13}H_{12}N_2OS$  (244.3) Ber. N 11.47 S 13.13

Gef. N 11.17 S 13.49 Mol.-Gew. 256 (kryoskop. in Campher)

17) *1,1-Dimethyl-4-[benzthiazolyl-(2)]-cyclohexandion-(3,5)-monoimid (III b)*

a) Analog *IIIa* aus 2.74 g (10.0 mMol) *IIB*. Gesamtausb. 2.65 g (97% d. Th.). Aus Äthanol farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 251–252°.

b) Analog *IIIe*, Verfahren a), aus 2.74 g (10.0 mMol) *IIB*. Nach *Brom*-Zugabe wurde die Suspension noch 2 Stdn. gerührt. Ausb. 2.55 g (93% d. Th.).

c) *Durch Ammonolyse von IIIe*: 500 mg (1.84 mMol) *IIIe* wurden in 50 ccm konz., wäbr. Ammoniak 17 Stdn. bei 110–120° und 10 kg/cm<sup>2</sup> im Autoklaven gehalten. Nach Erkalten, Verdünnen mit 300 ccm Wasser und Ansäuern mit verd. Salzsäure schieden sich 0.48 g (96% d. Th.) *IIIb* aus. Löslichkeiten siehe *IIIa*.

$C_{15}H_{16}N_2OS$  (272.4) Ber. C 66.14 H 5.92 N 10.29 S 11.77

Gef. C 66.07 H 5.85 N 10.52 S 11.58

18) *1.1-Dimethyl-4-[6-chlor-benzthiazolyl-(2)]-cyclohexandion-(3.5)-monoimid (IIIc) und 3-[p-Chlor-anilino]-4-oxo-6.6-dimethyl-4.5.6.7-tetrahydro-2.1-benzisothiazol (IVa)*

a) *Durch Dehydrierung von IIc in Gegenwart von Pyridin:* Analog IIIa aus 3.08 g (10.0 mMol) IIc in 40 ccm absol. Essigester. Nach Brom-Zugabe wurde die Suspension noch 1 Stde. gerührt, das ausgeschiedene Hydrobromid isoliert, mit absol. Äther gewaschen und in hydrogencarbonathaltiges Wasser eingetragen. Es schied sich 1.15 g IIIc aus. Die vereinigten Mutter- und Waschlagen wurden i. Vak. zur Trockne eingeengt, das Festprodukt mit Wasser durchgearbeitet, getrocknet (1.9 g) und mit 30 ccm heißem Tetrachlormethan ausgezogen. Zurück blieben 1.35 g IIIc, während aus dem Extrakt nach Eindampfen bis zur Trockne i. Vak. 0.58 g IVa erhalten wurden. Gesamtausb. an IIIc 2.5 g (81% d. Th.), Gesamtausb. an IVa 0.58 g (18% d. Th.).

IIIc kommt aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 266° (Zers.), IVa aus Äthanol in farblosen Blättchen vom Schmp. 158°.

b) *Durch Dehydrierung von IIc ohne Pyridin:* Analog IIIe, Verfahren a), aus 3.08 g (10.0 mMol) IIc in 50 ccm absol. Essigester. Die aus dem Hydrobromid nach Eintragen in 50 ccm hydrogencarbonathaltiges Wasser isolierte Festsubstanz (2.37 g) wurde mit 50 ccm Tetrachlormethan in der Siedehitze ausgezogen. Zurück blieben 0.51 g IIIc, während aus dem nach Behandeln mit Aktivkohle bis zur Trockne eingedampften Extrakt 1.8 g IVa gewonnen wurden. Aus dem Essigesterfiltrat des Hydrobromids konnten nach Eindampfen i. Vak. bis zur Trockne und Durcharbeiten des Rückstands mit 30 ccm Wasser/Äthanol (1 : 1) weitere 0.66 g Substanz erhalten werden, von denen 0.64 g in 40 ccm heißem Tetrachlormethan löslich waren (IVa), während 0.02 g IIIc zurückblieben. Gesamtausb. an IIIc 0.53 g (17% d. Th.), Gesamtausb. an IVa 2.44 g (80% d. Th.).

$C_{15}H_{15}ClN_2OS$  (306.8)

Ber. Cl 11.56 N 9.13 S 10.45

IIIc Gef. Cl 12.28 N 8.99 S 10.54

IVa Gef. Cl 12.02 N 9.27 S 10.54

19) *1.1-Dimethyl-4-[6-nitro-benzthiazolyl-(2)]-cyclohexandion-(3.5)-monoimid (IIIi):* Analog IIIb, Verfahren c), aus 500 mg (1.57 mMol) IIIg. Ausb. an braunen Blättchen 0.4 g (80% d. Th.). Aus Aceton hellgelbe Nadeln vom Schmp. 304° (Zers.). Löslichkeiten wie IIIg.

$C_{15}H_{15}N_3O_3S$  (317.3) Ber. N 13.24 S 10.10

Gef. N 13.53 S 10.39 Mol.-Gew. 311 (kryoskop. in Campher)

20) *1.1-Dimethyl-4-[benzthiazolyl-(2)]-cyclohexandion-(3.5)-monomethylimid (IIIh)*

a) *Aus IIIe:* Analog IIIb, Verfahren c), aus 500 mg (1.84 mMol) IIIe und 50 ccm 33-proz., wäbr. Methylamin-Lösung. Ausb. 0.51 g (97% d. Th.).

b) *Durch Umlagerung von Vu:* 0.80 g (2.8 mMol) Va wurden in 10 ccm Äthanol, 1 ccm konz. Salzsäure und 3 ccm Wasser 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten, Verdünnen mit 50 ccm Wasser und Neutralisieren mit verd. Natronlauge fielen 0.75 g (94% d. Th.) IIIh aus.

Die unter ähnlichen Bedingungen durchgeführte alkalisch katalysierte Umlagerung führte über IIIh zu IIIe.

IIIh kristallisiert aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 195°. Löslichkeiten wie IIIa.

$C_{16}H_{18}N_2OS$  (286.4) Ber. N 9.78 S 11.20

Gef. N 10.16 S 11.59 Mol.-Gew. 295, 297 (kryoskop. in Campher)

21) *1.1-Dimethyl-4-[6-nitro-benzthiazolyl-(2)]-cyclohexandion-(3.5)-monomethylimid (IIIj)*

a) *Aus IIIg:* Analog IIIb, Verfahren c), aus 500 mg (1.57 mMol) IIIg und 80 ccm 33-proz., wäbr. Methylamin-Lösung. Ausb. 0.45 g (87% d. Th.).



b) *Durch Umlagerung von Vb*: Einige mg *Vb* wurden in 2 n NaOH/Methanol (1:1) bis zur Lösung leicht erwärmt. Nach 2 Tagen hatte sich *IIId* in gelben Nadelchen ausgeschieden.

c) *Durch Dehydrierung von IIf (neben Vb)*: Analog IIIa aus 1.65 g (5.00 mMol) *IIf*. Nach *Brom*-Zugabe wurde die Suspension über Nacht gerührt. Das isolierte und mit absol. Essigester und Äther (je 2mal 10 ccm) gewaschene Produkt wurde in hydrogencarbonathaltiges Wasser eingetragen, woraus nach 30 Min. der gelbe Rückstand abgetrennt wurde (1.34 g). Aus Äthanol 1.15 g (70% d. Th.) *IIId*. Aus den alkohol. Mutterlaugen und dem Essigesterfiltrat des Hydrobromids wurden 0.32 g *Vb* erhalten. *IIId* kristallisiert aus Äthanol in gelben Nadelchen vom Schmp. 272–273° (Zers.).

$C_{16}H_{17}N_3O_3S$  (331.4) Ber. N 12.68 S 9.67

Gef. N 12.64 S 9.60 Mol.-Gew. 343, 347 (kryoskop. in Campher)

#### E. Tetra- und Hexahydro-benzisothiazole

22) *3-[p-Nitro-anilino]-4-oxo-6.6-dimethyl-4.5.6.7-tetrahydro-2.1-benzisothiazol (IVb)*

a) *Durch Dehydrierung von II d in Gegenwart von Pyridin*: Analog IIIa aus 3.2 g (10 mMol) *II d*. Nach *Brom*-Zugabe wurde die Suspension noch weitere 24 Stdn. gerührt. Gesamtausb. 2.86 g (90% d. Th.).

b) *Durch Dehydrierung von II d ohne Pyridin*: Analog IIIe aus 3.2 g (10 mMol) *II d*. In diesem Fall wurde außerdem das Essigesterfiltrat des Hydrobromids aufgearbeitet und der Rückstand mit hydrogencarbonathaltigem Wasser behandelt. Gesamtausb. 2.6 g (81% d. Th.).

In beiden Fällen konnten durch Dünnschichtchromatographie Spuren von *III i* in den Mutterlaugen nachgewiesen werden.

*IV b* kristallisierte aus Äthanol in gelben Nadelchen vom Schmp. 182–183°. Löslichkeiten wie *IV a*.

$C_{15}H_{15}N_3O_3S$  (317.3) Ber. N 13.24 S 10.10

Gef. N 13.26 S 10.38 Mol.-Gew. 310, 317 (kryoskop. in Campher)

23) *3-Phenylimino-4-oxo-1.6.6-trimethyl-1.3.4.5.6.7-hexahydro-2.1-benzisothiazol (Va)*: Darstellung analog IIIe, Verfahren a), aus 2.88 g (10.0 mMol) *II e*. Nach *Brom*-Zugabe wurde die Suspension noch weitere 60 Min. gerührt. Ausb. 2.63 g (92% d. Th.). Aus Essigester fast farblose Blättchen vom Schmp. 196°. *Va* ist in Essigester und Äthanol mäßig, in Äther und Benzol wenig löslich.

$C_{16}H_{18}N_2OS$  (286.4) Ber. N 9.78 S 11.20

Gef. N 10.07 S 11.32 Mol.-Gew. 278, 288 (ebullioskop. in Aceton)

24) *3-[p-Nitro-phenylimino]-4-oxo-1.6.6-trimethyl-1.3.4.5.6.7-hexahydro-2.1-benzisothiazol (Vb)*: Analog IIIe, Verfahren a), aus 1.65 g (5.00 mMol) *IIf*. Nach *Brom*-Zugabe wurde die Suspension weitere 2 Stdn. gerührt. Ausb. 1.15 g (70% d. Th.). Aus Essigester orangefarbene Prismen vom Schmp. 195° (Zers.). Aus äthanol. Lösung kristallisiert *Vb* mit nicht bestimmter Menge Kristalläthanol aus.

$C_{16}H_{17}N_3O_3S$  (331.4) Ber. N 12.68 S 9.67 Gef. N 12.58 S 9.71