

Horst Böshagen

## Über 3-Chlor-1.2-benzisothiazoliumchloride

Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer AG, Werk Wuppertal-Elberfeld

(Eingegangen am 12. Februar 1966)

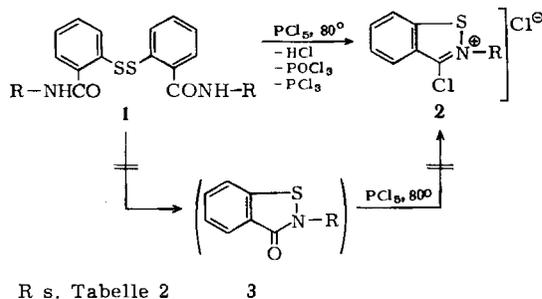
Diphenyldisulfid-dicarbonsäure-(2.2')-bis-amide (1) lassen sich mittels Phosphorpentachlorid glatt in 3-Chlor-1.2-benzisothiazoliumchloride (2) umwandeln. Diese einfache Synthese ist weitgehend verallgemeinerungsfähig. Die entstehenden Verbindungen sind sehr reaktiv. Mit Ammoniak werden 3-Amino-1.2-benzisothiazole (5) erhalten.

Eine Kurzzmitteilung von *Faust* und *Mayer*<sup>1)</sup> veranlaßt uns, über eigene Versuche zur Herstellung der 3-Chlor-1.2-benzisothiazoliumchloride zu berichten.

1.2-Benzisothiazoliumsalze wurden zuerst von *Fries* und Mitarbb.<sup>2,3)</sup> beschrieben. Eine Zusammenfassung dieser Arbeiten bringt *Bambas*<sup>4)</sup>.

*Faust* und *Mayer*<sup>1)</sup> erhalten 3-Chlor-1.2-benzisothiazoliumchloride durch Umsetzung *N*-substituierter 1.2-Benzisothiazolinone-(3) mit Oxalylchlorid. Andere Arbeiten über 3-Chlor-1.2-benzisothiazoliumsalze wurden bisher nicht veröffentlicht.

Uns gelang die Synthese der 3-Chlor-1.2-benzisothiazoliumchloride (2) durch Behandlung der *N,N'*-substituierten Diphenyldisulfid-dicarbonsäure-(2.2')-bis-amide (1) mit Phosphorpentachlorid in Benzol bei 80°. Pro Mol Amid wurden 3 Mol  $\text{PCl}_5$  eingesetzt<sup>5)</sup>.



Über den Ablauf der Reaktion können wir bisher keine Angaben machen.

- 1) *J. Faust* und *R. Mayer*, *Z. Naturforsch.* **20b**, 712 (1965).
- 2) *K. Fries* und *G. Brothuhn*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **56**, 1630 (1923).
- 3) *K. Fries*, *K. Eishold* und *B. Vahlberg*, *Liebigs Ann. Chem.* **454**, 264 (1927).
- 4) *L. L. Bambas*, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, S. 250, Interscience Publishers Inc., New York 1952.
- 5) Patentanmeldung der *Farbenfabriken Bayer AG*, Leverkusen (Erf. *H. Böshagen*) vom Juli 1965.

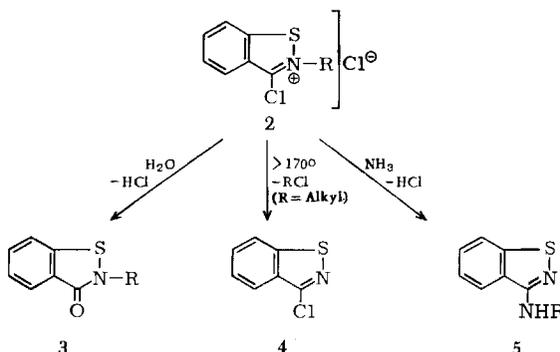
Die zunächst naheliegende Annahme einer primären Spaltung der Disulfid-Brücke unter Bildung von **3** und anschließende Chlorierung zu **2** kann nicht zutreffen, da *N*-Methyl-1.2-benzisothiazolinon-(3) (**3**, R = CH<sub>3</sub>)<sup>6)</sup> unter den hier angewandten Reaktionsbedingungen nicht mit PCl<sub>5</sub> reagiert.

Auch andere Diphenyldisulfid-dicarbonsäure-(2.2')-Derivate reagieren unter diesen Bedingungen nicht unter Spaltung der Disulfid-Brücke. So erhielten wir aus Diphenyldisulfid-dicarbonsäure-(2.2')-dichlorid<sup>7)</sup> und PCl<sub>5</sub> in Benzol (1 Stde., 80°) kein Phenylsulfenylchlorid-carbonsäure-(2)-chlorid<sup>6,8)</sup>, sondern isolierten nur Ausgangsmaterial.

Die den hergestellten Verbindungen zugeordnete Struktur von 3-Chlor-1.2-benzisothiazoliumchloriden (**2**) wird durch folgende Reaktionen gestützt.

Die Hydrolyse von **2** liefert 1.2-Benzisothiazolinone-(3) (**3**), s. a. Faust und Mayer<sup>1)</sup>. Bei der Pyrolyse in *o*-Dichlor-benzol zerfallen die *N*-Alkyl-1.2-benzisothiazoliumchloride **2** in 3-Chlor-1.2-benzisothiazol (**4**)<sup>9)</sup> und Alkylchlorid.

Mit Ammoniak entstehen dagegen 3-Amino-1.2-benzisothiazole (**5**).



Die Benzisothiazoliumchloride **2** sind farblose, gut kristallisierende, chemisch außerordentlich reaktionsfähige Verbindungen.

Im IR-Spektrum<sup>\*)</sup> erscheint die C=N-Bindung als sehr starke Bande zwischen 1465 und 1510/cm.

Charakteristisch ist ferner eine starke Doppelbande zwischen 1325 und 1390/cm.

## Beschreibung der Versuche

*Allgemeines Verfahren zur Herstellung von Diphenyldisulfid-dicarbonsäure-(2.2')-bis-amiden*  
**1:** 103 g (0.30 Mol) Diphenyldisulfid-dicarbonsäure-(2.2')-dichlorid<sup>7)</sup> in 300 ccm Tetrahydrofuran werden unter Rühren zügig einer Lösung von 0.60 Mol Amin und 60 g (0.60 Mol) Triäthylamin in 300 ccm Äthanol zugetropft. Die Innentemperatur wird zwischen 25 und 30° gehalten, die entstehende Suspension 30 Min. nachgerührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, gut mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Durch Einengen der Mutterlauge i. Vak. erhält man weiteres Rohprodukt, zusammen ca. 70–90%. Die dargestellten Disulfide enthält Tab. 1.

\*) Das IR-Spektrum soll in der Kartei Dokumentation der Molekülspektroskopie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr., abgedruckt werden.

6) E. W. McClelland und A. J. Gait, J. chem. Soc. [London] 1926, 923.

7) R. List und M. Stein, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 1670 (1898).

8) Chemische Fabriken Knoll AG, Belg. Pat. 617384, C. A. **58**, 12570 d (1963).

9) A. Reissert, Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 1681 (1928).

Tab. 1. Dargestellte Diphenyldisulfid-dicarbonsäure-(2,2')-bis-amide

1

R	R'	Schmp. (umkrist. aus)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analysen Ber. N Gef. N
CH <sub>3</sub>	H	221° (Lit. <sup>10</sup> ); 216.5° (Dioxan)	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (332.4)	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	204° (Lit. <sup>11</sup> ); 203° (Äthanol)	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (360.5)	
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	204° (Lit. <sup>12</sup> ); 200° (Äthoxyäthanol)	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (388.5)	
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	245° (Lit. <sup>13</sup> ); 245° (DMF)	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (388.5)	
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	183° (Lit. <sup>14</sup> ); 178—179° (Äthoxyäthanol)	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (416.6)	
[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> —CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	208° (Äthoxyäthanol)	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (416.6)	6.72 6.54
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	184° (Äthanol)	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (392.5)	7.14 7.15
CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	182° (Äthanol)	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (384.5)	7.29 7.35
—N <sub>1</sub> ——O	H	261° (DMF)	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (474.6)	11.81 11.77
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	247° (Lit. <sup>10</sup> ); 243° (DMF)	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (456.6)	
4-Cl—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	264° (Lit. <sup>13</sup> ); 263—265° (DMF/Äthanol)	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (525.5)	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	210° (Äthoxyäthanol)	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (420.5)	6.66 6.63
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6-Cl	228° (DMF)	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (429.4)	6.52 6.18

3-Chlor-N-methyl-1,2-benzisothiazoliumchlorid (**2**, R = CH<sub>3</sub>): Die Suspension von 33.2 g (0.1 Mol) Diphenyldisulfid-dicarbonsäure-(2,2')-bis-methylamid und 62.4 g (0.30 Mol) Phosphorpentachlorid in 200 ccm absol. Benzol wird unter kräftigem Rühren bis zum Sieden erhitzt (Badtemperatur 110°). Die Reaktion setzt unter Aufschäumen ein und wird durch intermittierende Beheizung unter Kontrolle gehalten. Nach 30—45 Min. geht der zunächst heftig schäumende Kolbeninhalt in ruhiges Sieden über. Nach Abkühlen wird abgesaugt, mit Benzol gewaschen und i. Vak. getrocknet. Rohausb. 40 g (90%). Nach vorsichtigem Umkristallisieren aus o-Dichlor-benzol farblose Nadelchen, Schmp. 154° (Zers.), nach mehrmaligem Umkristallisieren Schmp. 164° (Zers.) (Lit.<sup>1</sup>): 116—119°, leicht löslich in Wasser, löslich in Methanol, Äthanol, schwerlöslich in Chloroform, unlöslich in Äther, Ligroin und Benzol.

<sup>10</sup> A. Reissert und E. Manns, Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 1312 (1928).

<sup>11</sup> E. W. McClelland und R. G. Bartlett, J. chem. Soc. [London] **1934**, 818.

<sup>12</sup> E. W. McClelland und J. Longwell, J. chem. Soc. [London] **123**, 3314 (1923).

<sup>13</sup> F. Gialdi, R. Ponci und A. Baruffini, Farmaco [Pavia], Ed. Sci. **14**, 648 (1959).

<sup>14</sup> F. Gialdi, R. Ponci und A. Baruffini, Farmaco [Pavia], Ed. Sci. **14**, 216 (1959).

Die in Tab. 2 aufgeführten Verbindungen werden analog hergestellt. In den meisten Fällen geht das eingesetzte Diphenyldisulfid-dicarbonensäure-(2.2')-bis-amid zunächst vollständig in Lösung, dann kristallisiert im weiteren Verlauf der Reaktion das Endprodukt aus.

Einige 3-Chlor-1.2-benzisothiazoliumchloride kristallisieren mit Phosphorhalogeniden zusammen als außerordentlich hygroskopische Addukte. Durch Behandlung mit wenig absol. Äthanol unter Kühlung erhält man, evtl. nach Stehenlassen, die reinen 3-Chlor-1.2-benzisothiazoliumchloride.

Wenn nicht anders vermerkt, wurde zur Umkristallisation *o*-Dichlor-benzol benutzt.

Tab. 2. Dargestellte 3-Chlor-1.2-benzisothiazoliumchloride

R	R'	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef.	Analysen			
					C	H	N	Cl
CH <sub>3</sub>	H	164° (Zers.) <sup>a)</sup>	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> NS (220.1)	43.63 43.97	3.21 3.55	6.36 6.24	32.22 30.68	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	194° (Zers.)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> NS (234.1)	46.16 45.72	3.87 4.31	5.98 5.63		
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	171° (Zers.)	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NS (248.2)	48.39 48.34	4.47 4.48	5.64 5.71	28.57 28.29	
CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>b)</sup>	H	162° (Zers.)	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> NS (262.2)	50.38 51.01	4.99 5.23	5.35 6.30	27.05 26.87	
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	152° (Zers.)	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NS (248.2)	48.39 48.36	4.47 4.27	5.64 5.48	28.57 30.77	
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	162° (Zers.)	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> NS (262.2)	50.38 50.99	4.99 5.20	5.35 5.35	27.05 26.12	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl <sup>c)</sup>	H	174° (Zers.)	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> NS (268.6)	40.24 40.23	3.00 3.09	5.21 5.13		
CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	175° (Zers.) <sup>d)</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> NS (246.2)	48.78 49.08	3.68 4.08	5.69 5.74		
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	202° <sup>e)</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> NS (282.2)	55.33 55.98	3.21 3.37	4.96 4.94	25.19 24.55	
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	179°	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> NS (316.6)	49.31 49.58	2.55 3.01	4.43 4.46	22.40 20.83	
-N <sub>2</sub> O	H	170° (Zers.)	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OS (291.2)	45.37 45.97	4.15 4.53	9.62 9.47		
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	167° (Zers.) <sup>f)</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NOS (264.2)				5.30 5.21	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6-Cl	153° (Zers.)	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> NS (268.6)	40.24 40.40	3.00 3.10	5.21 5.28		

a) Lit. 1): 116–119°.

b) Fällt zunächst als C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NS · 1/2 POCl<sub>3</sub> an. Schmp. 162° (Zers.). Umwandlung bei 115–120° (aus *o*-Dichlorbenzol).

c) Hergestellt aus Diphenyldisulfid-dicarbonensäure-(2.2')-bis-[β-hydroxy-äthylamid] durch Verwendung der äquivalenten Menge PCl<sub>5</sub>.

d) Umkristallisiert aus Äthanol.

e) Lit. 1): 239–240°.

f) Umkristallisiert aus Isopropylalkohol.

3-Methylamino-1.2-benzisothiazol (5,  $R = CH_3$ ), Hydrochlorid: 22.0 g (0.10 Mol) 3-Chlor-N-methyl-1.2-benzisothiazoliumchlorid werden bei 5–10° unter kräftigem Rühren zügig in 100 ccm einer gesätt. methanol.  $NH_3$ -Lösung (0.5 Mol) eingetragen. Es wird noch 5 Min. nachgerührt, dann das ausgeschiedene Ammoniumchlorid abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der erhaltene Sirup in 30 ccm Salzsäure (1:1) aufgenommen. Die anfangs klare Lösung erstarrt innerhalb weniger Min. zu einem festen Brei. Das Hydrochlorid wird scharf abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 11 g (55%) (ohne Berücksichtigung der Restlauge).

Aus Äthanol farblose Prismen, Schmp. 220°.

Die freie Base wird durch vorsichtige Behandlung des Hydrochlorids mit verd. Natronlauge gewonnen. Aus Methanol farblose lange Nadeln, Schmp. 93°.

Die in Tab. 3 aufgeführten Verbindungen werden analog gewonnen.

Tab. 3. Dargestellte 3-Amino-1.2-benzisothiazol-hydrochloride

R	Schmp.	aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen	
				N	Cl
$CH_3$	220° (93°)*	Äthanol	$C_8H_9N_2S]Cl$ (200.7)	Ber. 13.96 Gef. 13.91	17.67 17.61
$C_2H_5$	171° (78°)*	Äthanol	$C_9H_{11}N_2S]Cl$ (214.7)	Ber. 13.05 Gef. 13.28	17.30 16.51
$n-C_3H_7$	111°	Methanol	$C_{10}H_{13}N_2S]Cl$ (228.7)	Ber. 12.25 Gef. 12.20	15.50 15.17
$CH(CH_3)_2$	114°	Acetonitril	$C_{10}H_{13}N_2S]Cl$ (228.7)	Ber. 12.25 Gef. 11.77	
$n-C_4H_9$	212°	Acetonitril	$C_{11}H_{15}N_2S]Cl$ (242.8)	Ber. 11.54 Gef. 11.86	14.60 14.69
$CH_2CH(CH_3)_2$	216°	Methanol	$C_{11}H_{15}N_2S]Cl$ (242.8)	Ber. 11.54 Gef. 11.57	14.60 14.64
$C_6H_5$	(99°)*	Äthanol	$C_{13}H_{10}N_2S$ (226.3)	Ber. 12.49 Gef. 12.38	— —

\* Schmp. der freien Base.

Thermische Spaltung von 3-Chlor-N-äthyl-1.2-benzisothiazoliumchlorid (2,  $R = C_2H_5$ ): 23.4 g (0.1 Mol) 3-Chlor-N-äthyl-1.2-benzisothiazoliumchlorid werden in 75 ccm *o*-Dichlorbenzol eingetragen und die Mischung bis zum Sieden erhitzt. Es setzt unter Aufschäumen eine deutliche Reaktion ein. Das abgespaltene Äthylchlorid wird in einem absteigenden Schlangenkühler (Kühlmittel: Methanol –20°) kondensiert und in einer gekühlten Vorlage aufgefangen. Ausb. 5.0 g Destillat (78%), durch das NMR-Spektrum als Äthylchlorid identifiziert.

Aus dem Rückstand wird das *o*-Dichlorbenzol i. Vak. abdestilliert (Sdp.<sub>6</sub> 54°) und das zurückbleibende Öl i. Vak. fraktioniert. Sdp.<sub>10</sub> 122°. Ausb. 13.5 g (80%) farbloses Öl, das beim Anreiben kristallisiert; aus Ligroin farblose Prismen vom Schmp. 40°. Keine Schmp.-Depression mit authent. 3-Chlor-1.2-benzisothiazol (4) (Lit.<sup>9</sup>): Schmp. 40°, übereinstimmende IR-Spektren.

*Hydrolyse von 3-Chlor-N-methyl-1.2-benzisothiazoliumchlorid (2, R = CH<sub>3</sub>):* Die Lösung von 3.0 g 3-Chlor-N-methyl-1.2-benzisothiazoliumchlorid in 35 ccm Wasser wird unter Kühlung durch tropfenweise Zugabe von 10*n* NaOH alkalisch gestellt. Neben einem flockigen Produkt (0.2 g, Schmp. 221°, Diphenyldisulfid-dicarbonensäure-(2.2')-bis-methylamid<sup>10)</sup>) fällt ein gelbliches Öl aus, welches mit Äther (50 ccm) extrahiert wird. Das nach Abdampfen des getrockneten Extrakts zurückbleibende Öl, 1.1 g (49%), erstarrt beim Anreiben. Aus Ligroin farblose, derbe Nadeln vom Schmp. 51°. Keine Schmp.-Depression mit authent. *N-Methyl-1.2-benzisothiazolinon-(3)* (3, R = CH<sub>3</sub>) (Lit.<sup>6)</sup>: Schmp. 51–52°, übereinstimmende IR-Spektren.

*Versuch zur Umsetzung von N-Methyl-1.2-benzisothiazolinon-(3) (3, R = CH<sub>3</sub>) mit Phosphorpentachlorid:* 1.65 g (10 mMol) *N-Methyl-1.2-benzisothiazolinon-(3)* werden in 30 ccm absol. Benzol eingetragen und 2.1 g (10 mMol) Phosphorpentachlorid zugegeben. Die Mischung wird 30 Min. unter Rückfluß gekocht; dann wird abgekühlt und abgesaugt: 0.5 g. Aus *o*-Dichlor-benzol farblose, derbe Prismen vom Schmp. 120–130°.

Übereinstimmendes IR-Spektrum mit *N-Methyl-1.2-benzisothiazolinon-(3)·HCl* (Lit.<sup>6)</sup>: Schmp. 124–127°).

[57/66]