

Joachim Goerdeler und Uwe Krone¹⁾

Über Isothiazole, VIII²⁾

Synthese von Sulfonylamino-isothiazolen und Sulfonylimino-isothiazolinen aus Sulfonylsenfölen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

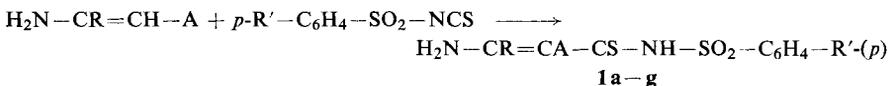
(Eingegangen am 23. Dezember 1968)

Primäre und sekundäre Enamine sowie tautomeriefähige Imine geben mit aromatischen Sulfonylsenfölen C-Addukte im Verhältnis 1:1 (1–3); diese lassen sich zu den Verbindungen der Überschrift cyclodehydrieren (5–7). In einigen Fällen verläuft die Dehydrierung über isolierbare Disulfide (4). Durch Verseifungen und Decarboxylierungen wurden weitere Isothiazole (10, 11) und Isothiazoline (12, 13) erhalten.

Zahlreiche 5-Amino-isothiazole und 5-Imino-isothiazoline wurden durch Dehydrierung von Enamin-Senföl-Addukten hergestellt³⁾. Die Auffindung der Sulfonylsenföle durch Gauss⁴⁾ sowie Dickoré und Kühle⁵⁾ regte uns an, die Addition dieser neuen Verbindungen an primäre und sekundäre Enamine zu untersuchen. Dabei interessierte besonders die Frage, ob man auf diesem Weg in unkonventioneller Weise zu Sulfonylamino-isothiazolen gelangen könne.

Addition der Arylsulfonylsenföle an primäre und sekundäre Enamine und an tautomeriefähige Imine

Enamine vom Typ des β -Amino-crotonesters reagieren im allgemeinen glatt wie folgt:



	R	R'	A		R	R'	A
1 a	CH ₃	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	e ⁶⁾	CH ₃	CH ₃ CONH	COCH ₃
b	CH ₃	CH ₃	COCH ₃	f	Ph	CH ₃	CN
c	CH ₃	CH ₃	CN	g ⁶⁾	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃
d	CH ₃	CH ₃ CONH	CO ₂ C ₂ H ₅				

¹⁾ Auszug aus der Dissertat. U. Krone, Univ. Bonn 1967.

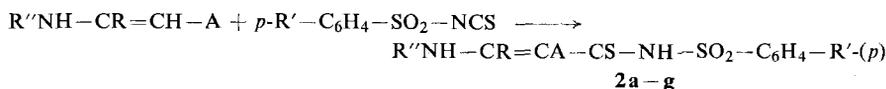
²⁾ VII. Mitteil.: J. Goerdeler und J. Gnad, Chem. Ber. 98, 1531 (1965).

³⁾ J. Goerdeler und H. Pohland, Chem. Ber. 94, 2950 (1961), sowie folgende Mitteilungen.

⁴⁾ W. Gauss, Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, Privatmitteil.

⁵⁾ K. Dickoré und E. Kühle, Angew. Chem. 77, 429 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 430 (1965); vgl. ferner R. Gompper und W. Haegele, Chem. Ber. 99, 2885 (1966); K. Hartke, Arch. Pharmaz. 299, 174 (1966).

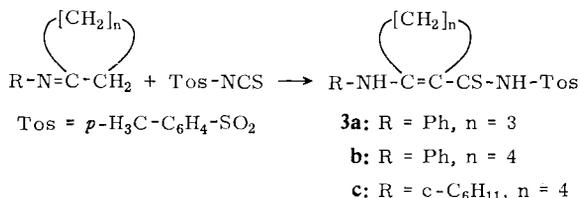
⁶⁾ Nicht analysenrein.



	R	R'	R''	A		R	R'	R''	A
2a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	e	CH ₃	CH ₃	Ph	CN
b	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	f	CH ₃	CH ₃ CONH	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅
c	CH ₃	CH ₃	Ph	CO ₂ C ₂ H ₅	g	Ph	CH ₃	Ph	H
d	CH ₃	CH ₃	Ph	COCH ₃					

Die verwendeten Monoester und Ketone setzten sich schon bei 0° sehr schnell um; die Nitrile und besonders der Aminofumarsäureester (\rightarrow **1g**) benötigten längere Zeit. Keine Reaktion im gewünschten Sinne gingen *N*-Acetyl- und *N*-Äthoxycarbonylaminocrotonester ein. Ein Forcieren der Addition durch Erhitzen führte nur zu Zersetzungen.

Die gleiche Umsetzung kann ⁷⁾ auch mit tautomeriefähigen Iminen ⁷⁾ vollzogen werden ⁸⁾:



Bei diesen Beispielen erfolgte die Addition bei 0° praktisch sofort. Das ist auffallend, weil die NMR-Spektren von Cyclopentanon- und Cyclohexanon-anil keinen Enaminanteil erkennen lassen (Cyclohexyliden-cyclohexylamin zeigt nach Feststellungen von anderer Seite ⁹⁾ einen Anteil von <1% Enamin in Cyclohexan). Daraus muß geschlossen werden, daß die spontane Tautomerisierung schon bei 0° außerordentlich schnell verläuft oder daß der Primärangriff an der Imin-Form erfolgt. In Frage kommt auch eine Katalyse der Tautomerisierung, z. B. durch ein zweites Mol Senföl. — Zum Vergleich sei noch angemerkt, daß Cyclohexanon-anil mit Phenylsenföl relativ kompliziert reagiert ¹⁰⁾.

Die Struktur- und Tautomerieverhältnisse der Verbindungen **1–3** gehen aus den IR- und NMR-Spektren hervor. Die Substanzen zeigen starke Absorptionen bei 1560–1610/cm (in KBr), der wir C=C-Valenzschwingungen zugrunde legen. Die Carbonylbanden von α -Keto- und Estergruppen liegen stark verschoben (Chelatisierung, Konjugation). Für eine Tautomerie der Thiongruppe besteht kein Hinweis.

Die Verbindung **2a** zeigt außer den Signalen der Aryl-, Äthyl- und *C*-Methylgruppen ein Dublett (3H) bei τ 7.0 (in CDCl₃), das wir der *N*-Methylgruppe zuordnen. Ein

⁷⁾ Nicht tautomeriefähige Imine ergeben 4-gliedrige Cycloaddukte: *D. Wobig*, Dissertat., Univ. Bonn 1967.

⁸⁾ Hierzu gehört auch die Umsetzung des Acetophenon-anils zu **2g**.

⁹⁾ *D. A. Nelson* und *J. J. Worman*, Chem. Commun. **14**, 487 (1966).

¹⁰⁾ *J. Schoen* und *K. Bogdanowicz-Szwed*, Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum] **41**, 1903 (1967); *J. P. Chupp* und *E. R. Weiss*, J. org. Chemistry **33**, 2357 (1968).

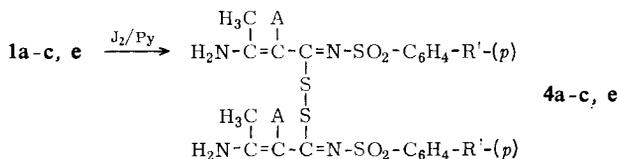
einzelnes olefinisches oder paraffinisches Proton fehlt. Damit ist die tautomere Imin-Form ebenso auszuschließen wie isomere Sulfonylthioharnstoff-, Azetidin- oder Thietan-Strukturen. Das NMR-Spektrum von **2g** zeigt außer den Signalen der Aromaten und der C-Methylgruppe ein Singulett (1H) bei τ 3.72 und 2 NH-Signale (CDCl_3), im Einklang mit der olefinischen Struktur. Die Konjugation mit einer sulfonylierten Thionamidgruppe genügt also bereits zur vollständigen Tautomerisierung des *N*-Phenyl-acetophenonimins.



Die Verbindungen **1–3** sind sämtlich gelb (**2a**: λ_{max} 223 nm/log ϵ 4.39; 273/4.27; 348/3.50 in Methanol). Die Stabilität der Addukte ist oft ziemlich gering. Die spontanen Zersetzungen verlaufen ganz uneinheitlich, auch unter Ausschluß von Sauerstoff und Feuchtigkeit. In Alkali lösen sich die Verbindungen unter Farbvertiefung; der Vorgang ist nur bei schnellem Ansäuern reversibel.

Dehydrierung zu Disulfiden

Bei der Dehydrierung der Verbindungen **1** aus primären Enaminen und Senfölen mittels Jod wurden öfter Haltepunkte beobachtet, sobald die Hälfte des Halogens zugesetzt war. Schnelles Aufarbeiten ergab dann Substanzen, die wir als Disulfide auffassen:



Bedeutung von A u. R' wie bei **1**

Außer Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung stützen diese Struktur **1**, die annähernde Farblosigkeit, 2. die Oxydierbarkeit zu Isothiazolen, 3. die (mindestens partielle) Reduzierbarkeit zu den Verbindungen **1**, und 4. Beobachtungen über Disproportionierungen. So zerfällt z. B. **4a** beim Erwärmen in Benzol auf ca. 40° allmählich zum Isothiazol **5a** und Addukt **1a**. Entsprechende Disproportionierungen wurden gelegentlich bei Disulfiden festgestellt, die sich von aromatisch-aliphatischen Aminomercaptanen¹¹⁾ und von β -Thioxo-carbonamiden¹²⁾ ableiten.

Bei Verbindungen aus sekundären Enaminen und Sulfonylsenfölen und bei Verbindungen aus primären Enaminen und Benzoylsenfölen wurde nichts derartiges beobachtet.

Macht man die plausible Annahme, daß der erste Schritt der Halogenreaktion die Bildung eines Sulfonylhalogenids ist, so kann von dort der Weg unmittelbar zum Isothiazol, oder, mit noch vorhandenem Addukt, zum Disulfid führen:

¹¹⁾ E. W. McClelland und L. A. Warren, J. chem. Soc. [London] **1929**, 2621; **1930**, 1095; J. Goerdeler und J. Kandler, Chem. Ber. **92**, 1679 (1959).

¹²⁾ J. Goerdeler und W. Mittler, Chem. Ber. **96**, 944 (1963).

Das IR-Spektrum ähnelt dem der Verbindung **6d**. Das NMR-Spektrum zeigt außer vier aromatischen Protonen 3 Methyl-Singulets (Formel **8**, CDCl_3 , TMS). Ein Vergleich mit dem entsprechend aufgenommenen Spektrum von **6d** ergibt gute Korrespondenz.

Auf Grund dieser spektralen Eigenschaften und wegen der großen Hydrolysebeständigkeit sehen wir die Formel **8** als zutreffend an. Der Bildungsmechanismus bedarf weiterer Untersuchung, wozu insbesondere die Aufklärung des Intermediär-salzes gehört. Dieses ist eine zersetzliche Substanz, die nicht identisch mit dem Hydrobromid des Isothiazols **5b**, vermutlich also noch offenkettig ist. — **5b** läßt sich gut erhalten, wenn **1b** mit Brom in Gegenwart von 2 Moläquiv. Pyridin dehydriert wird.

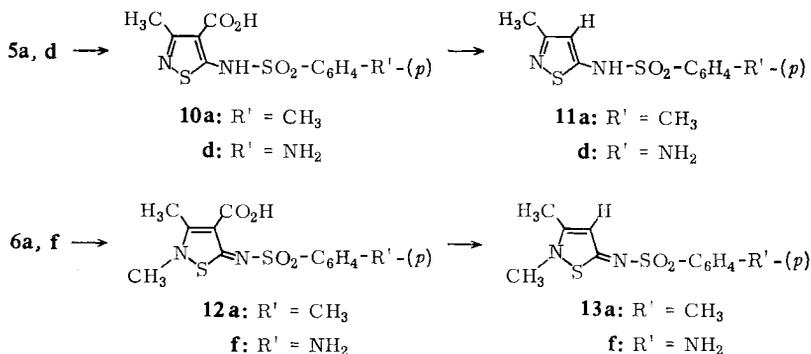
Alle hier aufgeführten Heterocyclen sind thermisch wesentlich stabiler als ihre offenkettigen Vorstufen. Auch gegen Oxydationsmittel sind sie, wie u. a. aus der Darstellung hervorgeht, weitgehend resistent, empfindlich jedoch gegen Reduktionsmittel.

Die Isothiazole **5** sind farblos, die Isothiazoline **6** und **7** farblos bis gelbgrün (**5a**: λ_{max} 231 nm/log ϵ 4.08; 297/3.84; **6b**: 232/4.34; 320/4.35, in Methanol).

Die Verbindungen **5** absorbieren stark bei 1490–1520 und 1375–1435/cm (Ringbanden, in KBr). Die asymmetrische SO_2 -Bande (1320–1350/cm) ist meist wesentlich schwächer als die symmetrische (1155–1165/cm). Befindet sich in 4-Position eine Acetyl- oder Estergruppe, ist eine starke Verschiebung der NH-Bande, d. h. Chelatisierung, festzustellen. Die Verbindungen **6** und **7** absorbieren stark bei 1470–1500/cm (KBr und CHCl_3); die SO_2 -Banden liegen relativ verschoben (1270–1290, manchmal doppelt, und 1130/cm).

Das Signal des Ringprotons der Verbindung **6g** findet sich bei τ 3.50 (CDCl_3).

Die Isothiazole **5** sind in wäßrigem Natriumcarbonat reversibel löslich. Durch Behandeln mit halbkonz. Kalilauge werden die Ester- und Acetamid-Gruppen in **5** und **6** verseift. Die erhaltenen Isothiazol- und Isothiazolin-carbonsäuren-(4) lassen sich glatt decarboxylieren:



Das Sulfanilylamino-isothiazol **11d** wurde bereits von *Adams* und *Slack*¹³⁾ durch Sulfonylierung des Amins hergestellt. Der hier gezeigte Weg gibt eine Alternative und beantwortet die eingangs gestellte Frage.

¹³⁾ *A. Adams* und *R. Slack*, *J. chem. Soc.* [London] **1959**, 3061.

Wir danken der *Fritz Ter Meer-Stiftung* für Gewährung eines Stipendiums, den *Farbenfabriken Bayer*, besonders Herrn Dr. *K. Dickoré*, für die Überlassung der verwendeten Senföle.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden, soweit nicht anders angegeben, mit dem Kofler-Heizmikroskop ermittelt, sie sind korrigiert. Zersetzungspunkte wurden auf der Kofler-Heizbank drei Sekunden nach dem Aufstreuen bestimmt.

Zur Analyse bestimmte Substanzen wurden mehrmals aus dem entsprechenden Lösungsmittel umkristallisiert, teilweise unter Anwendung von Aktivkohle. Die Reinheit wurde dünn-schichtchromatographisch kontrolliert.

Die Ausbeuten beziehen sich grundsätzlich auf das gewaschene und getrocknete Rohprodukt.

Enamin-Sulfonylsenföle-Addukte 1 und 2

1. *N*-[β -Amino- α -äthoxycarbonyl-thiocrotonoyl]-*p*-toluolsulfonamid (**1a**): 1.3 g (0.01 Mol) β -Amino-crotonsäure-äthylester werden in 30 ccm absol. Äther unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 2.13 g (0.01 Mol) *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat („Tosylsenföle“) versetzt. Gegen Ende der Zugabe beginnt die Kristallisation des Adduktes, das nach 1 Stde. abgesaugt wird. Ausb. 3.18 g (93%), zitronengelbe Quader aus Essigester/Ligroin, Schmp. 115° (Zers.). Löslich in polaren Lösungsmitteln außer Wasser, unlöslich in Äther und Ligroin.

$C_{14}H_{18}N_2O_4S_2$ (342.3) Ber. N 8.18 S 18.70 Gef. N 8.21 S 18.62

2. *N*-[β -Amino- α -acetyl-thiocrotonoyl]-*p*-toluolsulfonamid (**1b**): Analog **1a** aus 3.0 g (0.03 Mol) 4-Amino-penten-(3)-on-(2) und 6.4 g (0.03 Mol) *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat. Ausb. 8.80 g (94%), orangegelbe Nadeln aus Essigester/Ligroin, Schmp. 160–170° (Zers.).

$C_{13}H_{16}N_2O_3S_2$ (312.3) Ber. N 8.97 S 20.49 Gef. N 8.88 S 20.32

3. *N*-[β -Amino- α -cyan-thiocrotonoyl]-*p*-toluolsulfonamid (**1c**): Analog **1a** aus 3.3 g (0.04 Mol) β -Amino-crotonitril in 50 ccm absol. Äther (nur teilweise Lösung) und 8.5 g (0.04 Mol) *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat in 20 ccm absol. Äther. Ausb. 11.0 g (93%), blaßgelbe, grobe Kristallbrocken aus Aceton/Ligroin, Schmp. 204° (Zers.).

$C_{12}H_{13}N_3O_2S_2$ (295.3) Ber. N 14.23 S 21.67 Gef. N 14.08 S 21.66

4. *p*-Acetamino-*N*-[β -amino- α -äthoxycarbonyl-thiocrotonoyl]-benzolsulfonamid (**1d**): 1.3 g (0.01 Mol) β -Amino-crotonsäure-äthylester in 20 ccm absol. Äther werden tropfenweise mit 2.6 g (0.01 Mol) *p*-Acetamino-benzolsulfonylsenföle in 30 ccm absol. Dioxan versetzt. Die nach Beendigung des Eintropfens entstandene gelborangefarbene Lösung wird mit 50 ccm absol. Äther verdünnt und 1 Tag stehengelassen. Dann wird das inzwischen ausgefallene orangefarbene grobkristalline Produkt abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 3.7 g (96%), blaßgelbe, graustichige Tafeln aus Aceton/Ligroin, Schmp. 162° (Zers.).

$C_{15}H_{19}N_3O_5S_2$ (385.3) Ber. N 10.91 S 16.61 Gef. N 11.11 S 16.67

5. *p*-Acetamino-*N*-[β -amino- α -acetyl-thiocrotonoyl]-benzolsulfonamid (**1e**): 5.2 g *p*-Acetamino-benzolsulfonylsenföle (0.02 Mol) werden in 30 ccm absol. Acetonitril gelöst und bei Eiskühlung tropfenweise mit 2.0 g 4-Amino-penten-(3)-on-(2) (0.02 Mol) in 50 ccm absol. Äther versetzt. Nach 3 Stdn. wird das Kristallinat abgesaugt. Ausb. 5.76 g (80.5%), zitronengelbe Prismen aus Aceton/Ligroin, Schmp. 167° (Zers.), wegen Zersetzlichkeit nicht analysenrein gewonnen.

6. *N*-[β -Amino- β -phenyl- α -cyan-thioacryloyl]-*p*-toluolsulfonamid (**1f**): Analog **1a** aus 2.9 g (0.02 Mol) β -Amino-zimtsäurenitril in 80 ccm absol. Äther (Suspension) und 4.3 g (0.02 Mol) *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat. Nach beendigter Zugabe wird noch 1 Stde. unter Rückfluß

erhitzt (dünn-schichtchromatographische Kontrolle des Umsatzes). Ausb. 5.28 g (74%), tiefgelbe Nadelbüschel aus Aceton/Ligroin, Schmp. 214° (Zers.).

$C_{17}H_{15}N_3O_2S_2$ (357.3) Ber. N 11.76 S 17.91 Gef. N 11.53 S 17.98

7. *N*-[β -Amino- α , β -bis-methoxycarbonyl-thioacryloyl]-*p*-toluolsulfonamid (**1g**): 1.6 g (0.01 Mol) Aminofumarsäure-dimethylester und 2.13 g (0.01 Mol) *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat werden in 20 ccm absol. Äther 3 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt (IR-Kontrolle des Umsatzes). Danach haben sich 2.78 g (75%) braungelbe Kristalle abgeschieden. Tiefgelbe Würfel und Quader aus Dimethylformamid/Äthanol, Schmp. 260° (Zers.).

$C_{14}H_{16}N_2O_6S_2$ (372.3) Ber. N 7.53 S 17.19

Gef. N 8.42 S 18.74 Mol.-Gew. 369 (kryoskop. in Campher)

Trotz der schlechten Analyse ist wegen des IR-Spektrums und des Folgeproduktes **5g** die angegebene Struktur wahrscheinlich.

8. *N*-[β -Methylamino- α -äthoxycarbonyl-thiocrotonoyl]-*p*-toluolsulfonamid (**2a**): Zu 1.45 g (0.01 Mol) β -Methylamino-crotonsäure-äthylester in 30 ccm absol. Äther werden unter Rühren 2.13 g (0.01 Mol) *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat getropft. Nach 1 Stde. wird der Niederschlag abfiltriert. Ausb. 3.31 g (93%), hellgelbe Nadeln aus Aceton/Ligroin. Schmp. 126° (Zers.).

$C_{15}H_{20}N_2O_4S_2$ (356.3) Ber. N 7.86 S 17.96 Gef. N 8.31 S 17.80

9. *N*-[β -Äthylamino- α -äthoxycarbonyl-thiocrotonoyl]-*p*-toluolsulfonamid (**2b**): Analog **2a** aus 1.6 g (0.01 Mol) β -Äthylamino-crotonsäure-äthylester. Ausb. 3.59 g (97%), hellgelbe Spieße aus Essigester/Ligroin, Schmp. 110° (Zers.).

$C_{16}H_{22}N_2O_4S_2$ (370.4) Ber. N 7.56 S 17.28 Gef. N 8.06 S 17.01

10. *N*-[β -Anilino- α -äthoxycarbonyl-thiocrotonoyl]-*p*-toluolsulfonamid (**2c**): 6.2 g (0.03 Mol) β -Anilino-crotonsäure-äthylester in 60 ccm absol. Äther werden mit einer Lösung von 6.4 g *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat (0.03 Mol) in 20 ccm Äther versetzt (umschütteln). Nach 12 Stdn. werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausb. 9.0 g (71.5%), gelbe Prismen aus Essigester/Ligroin, Schmp. 130° (Zers.).

$C_{20}H_{22}N_2O_4S_2$ (418.4) Ber. N 6.70 S 15.30 Gef. N 6.84 S 15.43

11. *N*-[β -Anilino- α -acetyl-thiocrotonoyl]-*p*-toluolsulfonamid (**2d**): Analog **2c** aus 1.8 g (0.01 Mol) 4-Anilino-penten-(3)-on-(2) und 2.13 g (0.01 Mol) *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat in 50 ccm absol. Äther. Nach 1 Stde. werden die Kristalle abfiltriert. Ausb. 3.73 g (96%), orangegelbe Spießbüschel aus Essigester/Ligroin, Schmp. 130° (Zers.).

$C_{19}H_{20}N_2O_3S_2$ (388.4) Ber. N 7.21 S 16.48 Gef. N 7.12 S 16.45

12. *N*-[β -Anilino- α -cyan-thiocrotonoyl]-*p*-toluolsulfonamid (**2e**): 3.16 g β -Anilino-crotonitril (0.02 Mol) werden in 10 ccm absol. Acetonitril mit 4.3 g (0.02 Mol) *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat in 50 ccm absol. Äther 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das Kristallisat abfiltriert. Ausb. 6.54 g (88%), tiefgelbe Spieße aus DMF/Aceton/H₂O, Schmp. 230° (Zers.).

$C_{18}H_{17}N_3O_2S_2$ (371.3) Ber. N 11.32 S 17.23 Gef. N 11.41 S 16.97

13. *p*-Acetamino-*N*-[β -methylamino- α -äthoxycarbonyl-thiocrotonoyl]-benzolsulfonamid (**2f**): Analog **1e** aus 1.43 g (0.01 Mol) β -Methylamino-crotonsäure-äthylester und 2.60 g (0.01 Mol) *p*-Acetamino-benzolsulfonylisothiocyanat unter Rühren. Nach 20 Min. wird der Niederschlag abfiltriert. Ausb. 3.40 g (85%), zitronengelbe Nadeln aus Essigester/Ligroin, Schmp. 137° (Zers.).

$C_{16}H_{21}N_3O_5S_2$ (399.4) Ber. N 10.52 S 16.02

Gef. N 10.85 S 16.38 Mol.-Gew. 408 (kryoskop. in Dioxan)

14. *N*-[β -Anilino- β -phenyl-thioacryloyl]-*p*-toluolsulfonamid (**2g**): 1.95 g (0.01 Mol) *Acetophenon-anil* werden mit 2.13 g (0.01 Mol) *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat in 40 ccm absol. Äther 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann bleibt die tieforange gelbe Lösung noch ca. 3 Stdn. stehen. Die groben Kristalle werden abgesaugt. Die Mutterlauge befreit man vom Äther, nimmt den Rückstand mit Aceton auf und fällt restliches Additionsprodukt vorsichtig mit Ligroin. Ausb. 3.1 g (76%), orangefarbene Spieße aus Benzol/Ligroin, Schmp. 190° (Zers.).

$C_{22}H_{20}N_2O_2S_2$ (408.4) Ber. N 6.86 S 15.67

Gef. N 6.93 S 16.00 Mol.-Gew. 407 (kryoskop. in Dioxan)

15. *1*-Anilino-*2-p*-toluolsulfonylthiocarbamoyl-cyclopenten-(1) (**3a**): 1.6 g (0.01 Mol) *Cyclopentanon-anil* werden in 50 ccm absol. Äther unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 2.13 g (0.01 Mol) *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat versetzt. Die Lösung färbt sich sofort orangefarblich, anschließend kristallisiert das Addukt. Ausb. 3.02 g (81%), orangefarbene Nadeln aus Aceton/Ligroin, Schmp. 194° (Zers.).

$C_{19}H_{20}N_2O_2S_2$ (372.4) Ber. N 7.52 S 17.19 Gef. N 7.32 S 17.05

16. *1*-Anilino-*2-p*-toluolsulfonylthiocarbamoyl-cyclohexen-(1) (**3b**): Analog **3a** aus 5.2 g (0.03 Mol) *Cyclohexanon-anil* und 6.4 g (0.03 Mol) *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat in 50 ccm absol. Äther. Ausb. 10.65 g (92%), orangefarbene Prismen aus Aceton/Ligroin, die nach einiger Zeit intensiv nach Suppenwürze riechen. Schmp. 183° (Zers.).

$C_{20}H_{22}N_2O_2S_2$ (386.4) Ber. N 7.25 S 16.57 Gef. N 7.37 S 16.58

17. *1*-Cyclohexylamino-*2-p*-toluolsulfonylthiocarbamoyl-cyclohexen-(1) (**3c**): Analog **3a** aus 1.8 g (0.01 Mol) *Cyclohexyliden-cyclohexylamin* und 2.13 g (0.01 Mol) *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat in 40 ccm absol. Äther. Ausb. 3.92 g (100%), orangefarbene Prismen aus Acetonitril/Äther, Schmp. 188° (Zers.).

$C_{20}H_{28}N_2O_2S_2$ (392.4) Ber. N 7.14 S 16.31 Gef. N 7.46 S 16.29

Disulfide

18. *Bis*-[*3*-amino-*1-p*-toluolsulfonylimino-*2*-äthoxycarbonyl-buten-(*2*)-yl]-disulfid (**4a**): 3.42 g (0.01 Mol) **1a** werden in 50 ccm absol. Methanol mit einer Lösung von 1.3 g (0.01 Mol) *Jod* in 10 ccm Äthanol und 1 ccm *Pyridin* bei geschlossenem Kolben bis zur Entfärbung kräftig geschüttelt. Dann wird schnell viel Wasser zugesetzt und der Niederschlag abfiltriert. Ausb. 2.73 g (80%), gelblichweiße Stäbchen aus Methanol/Wasser, Schmp. 200° (Zers.), zersetzlich bei offenem Lagern.

$C_{28}H_{34}N_4O_8S_4$ (682.6) Ber. N 8.20 S 18.76 Gef. N 8.32 S 18.96

19. *Bis*-[*3*-amino-*1-p*-toluolsulfonylimino-*2*-acetyl-buten-(*2*)-yl]-disulfid (**4b**): Analog **4a** aus 3.12 g (0.01 Mol) **1b** in 50 ccm absol. Methanol und 1.3 g (0.01 Mol) *Jod* in 10 ccm Äthanol und 1 ccm *Pyridin*. Ausb. 1.49 g (48%), gelblichweiße Kristallbüschel aus Aceton/Ligroin, die sich bald zersetzen. Schmp. 208° (Zers.).

$C_{26}H_{30}N_4O_6S_4$ (622.5) Ber. N 9.00 S 20.56 Gef. N 9.04 S 20.75

20. *Bis*-[*3*-amino-*1-p*-toluolsulfonylimino-*2*-cyan-buten-(*2*)-yl]-disulfid (**4c**): Analog **4a** durch Suspendieren von 2.95 g (0.01 Mol) **1c** in 40 ccm absol. Methanol und Oxydation mit 1.3 g (0.01 Mol) *Jod* in 10 ccm Äthanol und 1 ccm *Pyridin* (1 Stde. schütteln). Ausb. 2.53 g (86%), tiefgelbe sechseckige Tafeln aus DMF/H₂O, Schmp. 188° (Zers.).

$C_{24}H_{24}N_6O_4S_4$ (588.7) Ber. N 14.28 S 21.73 Gef. N 14.26 S 21.44

21. *Bis*-[*3*-amino-*1*-(*p*-acetamino-benzolsulfonylimino)-*2*-acetyl-buten-(*2*)-yl]-disulfid (**4e**): Analog **4a** aus 3.72 g (0.01 Mol) **1e** in 50 ccm absol. Methanol und 1.3 g (0.01 Mol) *Jod* in 10 ccm Äthanol und 1 ccm *Pyridin* (1 Stde. schütteln). Nachdem Entfärbung eingetreten ist,

werden die Kristalle abfiltriert. Ausb. 3.1 g (85%), blaß ockerfarbene Kristalldrüsen aus DMF/Äthanol/H₂O, Schmp. 225° (Zers.).

C₂₈H₃₂N₆O₈S₄ (708.6) Ber. N 11.88 S 18.10

Gef. N 11.79 S 18.10 Mol.-Gew. 623 (kryoskop. in Dioxan)

Isothiazole und Δ³-Isothiazoline

22. 5-*p*-Toluolsulfonylamino-3-methyl-4-äthoxycarbonyl-isothiazol (**5a**): 3.42 g (0.01 Mol) **1a** werden in 50 ccm Äthanol unter Zusatz von 2 ccm (0.02 Mol) *Pyridin* durch Zutropfen von 2.6 g (0.02 Mol) *Jod* in 10 ccm Äthanol im Verlaufe von 10 Min. oxydiert. Nach 1/2 Stde. filtriert man. Ausb. 2.82 g (83%), farblose Blättchen aus Äthanol, Schmp. 148°.

C₁₄H₁₆N₂O₄S₂ (340.3) Ber. N 8.23 S 18.81

Gef. N 8.21 S 19.01 Mol.-Gew. 353 (kryoskop. in Campher)

23. 5-*p*-Toluolsulfonylamino-3-methyl-4-acetyl-isothiazol (**5b**): 3.2 g (0.01 Mol) **1b** werden in 30 ccm absol. Methanol mit 4 ccm *Pyridin* und unter Eiskühlung mit 1.6 g (0.02 Mol) *Brom* versetzt. Gegen Ende fallen Kristalle aus, die isoliert werden. Die Mutterlauge wird zur Gewinnung einer zweiten Fraktion mit 30 ccm Wasser versetzt. Ausb. 2.70 g (87%), farblose Prismen aus Aceton/wenig Wasser, Schmp. 176°.

C₁₃H₁₄N₂O₃S₂ (310.3) Ber. N 9.03 S 20.63

Gef. N 8.99 S 20.43 Mol.-Gew. 304 (kryoskop. in Campher)

24. 5-*p*-Toluolsulfonylamino-3-methyl-4-cyan-isothiazol (**5c**): 5.9 g (0.02 Mol) **1c** werden in 80 ccm Essigester mit 3.2 g (0.04 Mol) *Brom* bei Raumtemp. oxydiert. Das ausfallende, leicht zersetzliche *Hydrobromid* wird abgesaugt und in 2*n* NaHCO₃ gelöst. Beim Ansäuern mit 2*n* H₂SO₄ fällt **5c** aus. Ausb. 4.78 g (81%), farblose Stäbchen aus Äthanol/Wasser, Schmp. 212°.

C₁₂H₁₁N₃O₂S₂ (293.2) Ber. N 14.33 S 21.83

Gef. N 14.11 S 21.74 Mol.-Gew. 296.0 (kryoskop. in Campher)

25. 5-[*p*-Acetamino-benzolsulfonylamino]-3-methyl-4-äthoxycarbonyl-isothiazol (**5d**): 38.5 g (0.1 Mol) **1d** werden in 350 ccm Methanol bei Raumtemp. unter Zusatz von 20 ccm *Pyridin* suspendiert. Man tropft im Verlauf von 1/2 Stde. unter Rühren eine Lösung von 26 g (0.2 Mol) *Jod* in 100 ccm Äthanol bis zum Farbumschlag zu; es wird nicht die gesamte Menge *Jod* verbraucht. Nach 1/2 Stde. wird abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Eine 2. Fraktion läßt sich aus der Mutterlauge durch Zusatz von Wasser gewinnen. Ausb. 30.3 g (79%), farblose Nadeln aus Äthanol. Die Substanz schmilzt zuerst bei 196°, erstarrt dann wieder und schmilzt erneut bei 208°.

C₁₅H₁₇N₃O₅S₂ (383.3) Ber. N 10.96 S 16.70 Gef. N 11.23 S 16.78

26. 5-[*p*-Acetamino-benzolsulfonylamino]-3-methyl-4-acetyl-isothiazol (**5e**): Zu 7.1 g (0.02 Mol) **1e** in 60 ccm absol. Methanol und 2 ccm *Pyridin* werden bei Eiskühlung 3.2 g (0.04 Mol) *Brom* in 10 ccm absol. Methanol unter Rühren im Verlaufe von 15 Min. getropft. Danach wird abfiltriert. Ausb. 5.65 g (80%), farblose durchsichtige Tafeln aus Äthanol, Schmp. 247°.

C₁₄H₁₅N₃O₄S₂ (353.3) Ber. N 11.90 S 18.12

Gef. N 11.89 S 18.18 Mol.-Gew. 359 (kryoskop. in Campher)

27. 5-*p*-Toluolsulfonylamino-3-phenyl-4-cyan-isothiazol (**5f**): 3.6 g (0.01 Mol) **1f** werden in 50 ccm absol. Methanol unter Zusatz von 2 ccm *Pyridin* mit 1.6 g (0.02 Mol) *Brom* in 10 ccm absol. Methanol bei Raumtemp. im Verlaufe von 15 Min. unter Rühren oxydiert. Die Kristallabscheidung wird durch Zugabe von Wasser vervollständigt. Ausb. 3.20 g (90%), farblose Stäbchen aus Äthanol/Wasser, Schmp. 202°.

C₁₇H₁₃N₃O₂S₂ (355.3) Ber. N 11.83 S 18.02 Gef. N 11.66 S 18.16

28. *5-p-Toluolsulfonylamino-3.4-bis-methoxycarbonyl-isothiazol (5g)*: Zur Suspension von 3.72 g (0.01 Mol) **1g** in 60 ccm absol. Methanol und 3 ccm *Pyridin* wird unter Rühren bei Raumtemp. im Verlauf einer Stde. eine Lösung von 1.6 g (0.02 Mol) *Brom* in 20 ccm absol. Methanol getropft. Man rührt noch etwa 6 Stdn. und filtriert dann ab. Ausb. 2.65 g (71%), farblose Nadeln aus Äthanol/Wasser, Schmp. 122°.

$C_{14}H_{14}N_2O_6S_2$ (370.3) Ber. N 7.57 S 17.28 Gef. N 7.69 S 17.44

29. *5-p-Toluolsulfonylimino-2.3-dimethyl-4-äthoxycarbonyl- Δ^3 -isothiazolin (6a)*: Analog **6c** aus 3.56 g (0.01 Mol) **2a**. Ausb. 3.01 g (85%), farblose Tafeln und Stäbchen aus Äthanol, Schmp. 190°.

$C_{15}H_{18}N_2O_4S_2$ (354.3) Ber. N 7.91 S 18.07
Gef. N 7.97 S 18.26 Mol.-Gew. 344 (kryoskop. in Campher)

30. *5-p-Toluolsulfonylimino-3-methyl-2-äthyl-4-äthoxycarbonyl- Δ^3 -isothiazolin (6b)*: Analog **6c** aus 3.7 g (0.01 Mol) **2b**, 2.6 g (0.02 Mol) *Jod* und 2 ccm *Pyridin* in 40 ccm Äthanol. Ausb. 2.94 g (80%), farblose Stäbchen aus Äthanol, Schmp. 115°.

$C_{16}H_{20}N_2O_4S_2$ (368.3) Ber. N 7.61 S 17.38
Gef. N 7.98 S 17.68 Mol.-Gew. 378 (kryoskop. in Campher)

31. *5-p-Toluolsulfonylimino-3-methyl-2-phenyl-4-äthoxycarbonyl- Δ^3 -isothiazolin (6c)*: 4.2 g (0.01 Mol) **2c** werden in 40 ccm Äthanol und 4 ccm *Pyridin* tropfenweise unter Rühren mit 1.6 g (0.02 Mol) *Brom* in 10 ccm Äthanol versetzt. Gegen Ende ist die Reaktionslösung praktisch farblos. Beim langsamen Versetzen mit Wasser fällt die Verbindung kristallin aus. Ausb. 3.91 g (94%), farblose Spieße aus Äthanol, Schmp. 126°.

$C_{20}H_{20}N_2O_4S_2$ (416.4) Ber. N 6.73 S 15.37
Gef. N 6.48 S 15.62 Mol.-Gew. 413.0 (kryoskop. in Campher)

32. *5-p-Toluolsulfonylimino-3-methyl-2-phenyl-4-acetyl- Δ^3 -isothiazolin (6d)*: Analog **6c** aus 3.9 g (0.01 Mol) **2d** in 30 ccm Äthanol und 3 ccm *Pyridin*. Ausb. 3.52 g (91%), blaßgelbe, klare Quader und Prismen aus Äthanol, Schmp. 142°.

$C_{19}H_{18}N_2O_3S_2$ (386.4) Ber. N 7.25 S 16.56
Gef. N 7.51 S 16.59 Mol.-Gew. 378 (kryoskop. in Campher)

33. *5-p-Toluolsulfonylimino-3-methyl-2-phenyl-4-cyan- Δ^3 -isothiazolin (6e)*: Analog **6c** aus 3.7 g (0.01 Mol) **2e** und 1.6 g (0.02 Mol) *Brom* in 30 ccm Methanol unter Zusatz von 3 ccm *Pyridin*. Ausb. 3.51 g (95%), farblose Stäbchen aus Aceton/Wasser, Schmp. 229°.

$C_{18}H_{15}N_3O_2S_2$ (369.3) Ber. N 11.38 S 17.33
Gef. N 11.69 S 17.49 Mol.-Gew. 365 (kryoskop. in Campher)

34. *5-[p-Acetamino-benzolsulfonylimino]-2.3-dimethyl-4-äthoxycarbonyl- Δ^3 -isothiazolin (6f)*: Analog **6c** aus 4.0 g (0.01 Mol) **2f** und 1.6 g (0.02 Mol) *Brom* in 30 ccm Methanol unter Zusatz von 2 ccm *Pyridin*. Ausb. 3.02 g (76%), blasse cremefarbene Stäbchen aus Äthanol, Schmp. 188°.

$C_{16}H_{19}N_3O_5S_2$ (397.3) Ber. N 10.58 S 16.11 Gef. N 11.02 S 16.01

35. *5-p-Toluolsulfonylimino-2.3-diphenyl- Δ^3 -isothiazolin (6g)*: Zu 4.06 g (0.01 Mol) **2g** in 40 ccm $CHCl_3$ wird unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 1.6 g (0.02 Mol) *Brom* in 10 ccm $CHCl_3$ getropft. Zur vollständigen Fällung des *Hydrobromids* setzt man Äther zu, filtriert es und setzt die Base durch Behandeln mit wäbr. $NaHCO_3$ -Lösung in Freiheit. Ausb. 3.69 g (91%), farblose Nadeln aus DMF/Äthanol, Schmp. 214°.

$C_{22}H_{18}N_2O_2S_2$ (406.4) Ber. N 6.89 S 15.75
Gef. N 6.94 S 15.89 Mol.-Gew. 396 (kryoskop. in Campher)

36. *3-p-Toluolsulfonylimino-1-phenyl-3.4.5.6-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]isothiazol (7a)*: Aus 3.72 g (0.01 Mol) **3a** und 2.6 g (0.02 Mol) *Jod* in 60 ccm Äthanol, 5 ccm Acetonitril und 2 ccm *Pyridin*. Ausb. 3.11 g (84%), schwach grünstichige Prismen aus Aceton/Ligroin, Schmp. 212°.

$C_{19}H_{18}N_2O_2S_2$ (370.4) Ber. N 7.56 S 17.28

Gef. N 7.75 S 17.33 Mol.-Gew. 372 (kryoskop. in Campher)

37. *3-p-Toluolsulfonylimino-1-phenyl-1.3.4.5.6.7-hexahydro-2.1-benzisothiazol (7b)*: Aus 3.86 g (0.01 Mol) **3b** und 1.6 g (0.02 Mol) *Brom* in 60 ccm Methanol und 2 ccm *Pyridin*. Ausb. 3.50 g (91%), gelbstichige kleine Quader aus Aceton/Wasser, Schmp. 172°.

$C_{20}H_{20}N_2O_2S_2$ (384.4) Ber. N 7.24 S 16.65

Gef. N 7.22 S 16.57 Mol.-Gew. 398 (kryoskop. in Campher)

38. *3-p-Toluolsulfonylimino-1-cyclohexyl-1.3.4.5.6.7-hexahydro-2.1-benzisothiazol (7c)*: Aus 3.92 g (0.01 Mol) **3c** und 2.6 g (0.02 Mol) *Jod* in 50 ccm Methanol und 3 ccm *Pyridin*. Ausb. 3.36 g (86%), grüngelb-stichige Stäbchen aus Aceton/Wasser, Schmp. 208°.

$C_{20}H_{26}N_2O_2S_2$ (390.4) Ber. N 7.18 S 16.39

Gef. N 7.57 S 16.50 Mol.-Gew. 387 (kryoskop. in Campher)

39. *3-p-Toluolsulfonylimino-5-methyl-4-acetyl-3H-1.2-oxathiol (8)*: 3.2 g (0.01 Mol) **1b** werden in 30 ccm absol. Essigester unter Eiskühlung mit 1.6 g (0.02 Mol) *Brom* oxydiert. Das *Hydrobromid* wird abgesaugt und in 50 ccm gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung eingetragen. Dabei entsteht ein blaßgelbes Produkt, das auf der Fritte mit kaltem Äthanol gewaschen wird. Ausb. 3.0 g (96%), schwachgelbe Blättchen aus Äthanol, Schmp. 124°.

$C_{13}H_{13}NO_4S_2$ (311.3) Ber. C 50.16 H 4.18 N 4.58 S 20.60

Gef. C 50.13 H 4.45 N 4.43 S 20.82

Mol.-Gew. 316 (kryoskop. in Campher)

40. *5-p-Toluolsulfonylamino-3-methyl-isothiazol-carbonsäure-(4) (10a)*: 3.4 g (0.01 Mol) **5a** werden in 20 ccm 2*n* *KOH* $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Ansäuern mit verd. *Salzsäure* wird der weiße, feinkristalline Niederschlag abfiltriert und mit Wasser bis zur Säurefreiheit gewaschen. Ausb. 2.22 g (71%), farblose quadratische Blättchen aus Äthanol/Wasser, Schmp. 214° (Zers.).

$C_{12}H_{12}N_2O_4S_2$ (312.2) Ber. N 8.97 S 20.50 Gef. N 9.20 S 20.51

41. *5-[p-Amino-benzosulfonylamino]-3-methyl-isothiazol-carbonsäure-(4) (10d)*: 3.83 g (0.01 Mol) **5d** werden in 60 ccm 1*n* *KOH* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen mit 2*n* H_2SO_4 vorsichtig angesäuert. Ausb. 2.91 g (93%), cremefarbene Kristallbüschel aus Wasser, Schmp. 230° (Zers.).

$C_{11}H_{11}N_3O_4S_2$ (313.2) Ber. N 13.47 S 20.44 Gef. N 13.17 S 20.04

42. *5-p-Toluolsulfonylamino-3-methyl-isothiazol (11a)*: 3.12 g (0.01 Mol) **10a** werden in einem 50-ccm-Kolben etwa 15 Min. auf 180–200° erhitzt (Metallbad!). Nach Beendigung des Gasens und Abkühlen erstarrt die Masse zu einem grünlich fluoreszierenden Glas; aus Äthanol/Wasser 2.2 g (82%) farblose Prismen, Schmp. 141°.

$C_{11}H_{12}N_2O_2S_2$ (268.2) Ber. N 10.45 S 23.86

Gef. N 10.62 S 23.99 Mol.-Gew. 280 (kryoskop. in Campher)

43. *5-[p-Amino-benzosulfonylamino]-3-methyl-isothiazol (11d)*: 3.13 g (0.01 Mol) **10d** werden entweder trocken oder in Dekalin solange auf 180° erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr auftritt (ca. 10 Min.). Das orangebraune Produkt wird in Wasser unter Zusatz von

wenig Ammoniak gelöst, in der Hitze mit Aktivkohle behandelt und mit wenig Eisessig wieder ausgefällt. Ausb. 2.50 g (93%), cremefarbene Stäbchen aus Wasser, Schmp. 190° (Lit.¹²): 192—192.5°.

$C_{10}H_{11}N_3O_2S_2$ (269.2) Ber. N 15.61 S 23.77 Gef. N 15.28 S 23.61

44. 5-*p*-Toluolsulfonylimino-2,3-dimethyl- Δ^3 -isothiazolin-carbonsäure-(4) (**12a**): 3.54 g (0.01 Mol) **6a** werden in 30 ccm 1 *n* KOH und 20 ccm Methanol bis zur Lösung erwärmt, dann 6 Std. stehengelassen. Nach Verdünnen mit Wasser und Ansäuern mit Eisessig fällt ein dicker weißer Kristallbrei aus. Ausb. 3.26 g (100%), farblose rautenförmige Tafeln aus Äthanol, Schmp. 208° (Zers.).

$C_{13}H_{14}N_2O_4S_2$ (326.3) Ber. N 8.59 S 19.63 Gef. N 8.87 S 19.45

45. 5-[*p*-Amino-benzolsulfonylimino]-2,3-dimethyl- Δ^3 -isothiazolin-carbonsäure-(4) (**12f**): Analog **12a** aus 3.97 g (0.01 Mol) **6f** in 50 ccm 2 *n* NaOH und 20 ccm Methanol. Ausb. 2.71 g (83%), farblose Sternchen aus Ammoniak/wäßr. Essigsäure, Schmp. 240° (Zers.).

$C_{12}H_{13}N_3O_4S_2$ (327.3) Ber. N 12.84 S 19.55 Gef. N 12.80 S 19.45

46. 5-*p*-Toluolsulfonylimino-2,3-dimethyl- Δ^3 -isothiazolin (**13a**): 3.26 g (0.01 Mol) **12a** werden in 50 ccm halbkonz. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Dabei tritt Gasentwicklung und völlige Lösung ein. Nach dem Abkühlen stumpft man mit wäßr. Natriumacetat ab und isoliert die ausgefallenen Kristalle. Ausb. 1.70 g (60%), grobe, farblose Prismen aus Äthanol, Schmp. 194°.

$C_{12}H_{14}N_2O_2S_2$ (282.3) Ber. N 9.93 S 22.68 Gef. N 9.95 S 22.51

47. 5-[*p*-Amino-benzolsulfonylimino]-2,3-dimethyl- Δ^3 -isothiazolin (**13f**): Analog **13a** aus 3.3 g (0.01 Mol) **12f** in 50 ccm halbkonz. Salzsäure. Ausb. 1.70 g (60%), ockerfarbene grobe Kristallbrocken aus Aceton/Wasser, Schmp. 206°.

$C_{11}H_{13}N_3O_2S_2$ (283.2) Ber. N 14.84 S 22.59

Gef. N 14.49 S 22.44 Mol.-Gew. 281 (kryoskop. in Campher)

[587/68]