

Joachim Goerdeler und Manfred Roegler¹⁾

Isothiazole, IX²⁾

Beiträge zur Chemie von Diazo-isothiazolen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 19. August 1969)

■
Isothiazole mit Diazoniumgruppen in 3-, 4- oder 5-Stellung (1, 6, 9) wurden hergestellt und isoliert, ihr Verhalten gegenüber Nucleophilen und ihre Kupplungsaktivität an einigen Beispielen geprüft. Hierbei trat eine Sonderstellung der Isothiazol-3-diazoniumsalze einerseits und der elektronenziehend substituierten Isothiazol-5-diazoniumsalze andererseits hervor.

Isothiazoles, IX²⁾

Contributions to the Chemistry of Diazoisothiazoles

Isothiazoles with diazonium groups in 3-, 4- or 5-position (1, 6, 9) were prepared and isolated. The compounds showed significant differences in their behavior toward nucleophilic agents and in their coupling power. The difference between the behavior of 3-isothiazoldiazonium salts and that of 5-isothiazoldiazonium salts with electron attracting substituents was particularly marked.

■
Arbeiten der letzten 10 Jahre³⁾ haben Isothiazole mit primären Aminogruppen in den drei möglichen Positionen zugänglich gemacht. Der damit gegebene Weg zu den Diazoniumsalzen wurde in einigen Fällen benutzt, um Azo-Verbindungen, Chlor- und Bromisothiazole herzustellen oder die Aminogruppe durch Wasserstoff, Alkyl oder Aryl zu ersetzen³⁾. Eine vergleichende systematische Studie auf diesem Gebiet besteht nicht. Wir möchten für diese Zukunftsaufgabe im folgenden einige Beobachtungen beisteuern.

Isothiazol-3- und -4-diazoniumsalze

Frühere orientierende Versuche an 3-Amino-5-phenyl-isothiazol⁴⁾ hatten bereits ein anomales Verhalten bei der Diazotierung in wäßriger Phosphorsäure festgestellt; mit Naphthylamin ließ sich nur in geringer Menge ein Azofarbstoff gewinnen. Nacharbeitung derartiger Ansätze bestätigte, daß ein Diazoniumsalz sich unter diesen Bedingungen nicht anreichern läßt. Nach Beendigung der Gasentwicklung erhielten

¹⁾ Die hier publizierten Ergebnisse sind teilweise in der Dissertat. *M. Roegler*, Univ. Bonn 1965, enthalten.

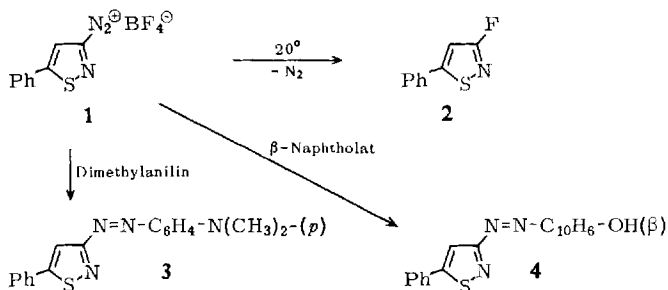
²⁾ VIII. Mitteil.: *J. Goerdeler* und *U. Krone*, Chem. Ber. **102**, 2273 (1969).

³⁾ Zusammenstellung: *R. Slack* und *K. R. H. Wooldridge*, *Advances heterocycl. Chem.* **4**, 107 (1965).

⁴⁾ *J. Goerdeler* und *W. Mittler*, Chem. Ber. **96**, 944 (1963).

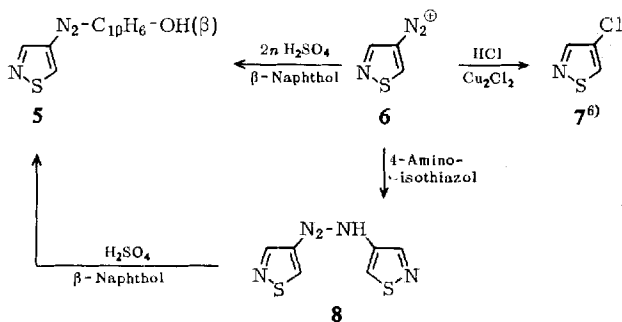
wir mit etwa 43% Ausbeute das bekannte⁴⁾ 3-Hydroxy-5-phenyl-isothiazol. Führt man die Diazotierung in konz. Salzsäure aus, entstand 3-Chlor-5-phenyl-isothiazol in 60proz. Ausbeute.

Ein festes, isolierbares Diazoniumsalz (**1**) ist zu erhalten, wenn die Diazotierung mit NOBF_4 in Eisessig/Propionsäure bei -40° vorgenommen wird. Mit diesem lassen sich in mäßigen bis guten Ausbeuten die im Schema aufgezeichneten Umsetzungen erzielen:



β -Naphthol in saurem Medium, Phenoläther sowie Mesitylen kuppeln mit diesem Diazoniumsalz nicht. In ihrer Kupplungsaktivität ist die Verbindung also mit diazotiertem Anilin vergleichbar, nicht jedoch hinsichtlich ihrer Stabilität.

Die Kupplungsfähigkeit des diazotierten 4-Amino-isothiazols hatten bereits *Hübenett* und Mitarbb.⁵⁾ beobachtet. Wir stellten fest, daß eine wäßrig-schwefelsaure Lösung des Diazoniumsalzes, die bei 0° eine gewisse Haltbarkeit (Stunden) besitzt, mit methanolischer β -Naphthollösung, jedoch nicht mit Anisol kuppelt. Das in konz. Salzsäure hergestellte Diazoniumsalz spaltet N_2 deutlich sichtbar erst nach Zugabe von Kupfer(I)-chlorid ab. Diese und weitere Umsetzungen zeigt das folgende Schema:



Ein festes Diazoniumsalz ließ sich in Eisessig/Propionsäure mit NOBF_4 herstellen. Es zersetzt sich bereits bei Raumtemperatur unter Gasentwicklung zu einem braunen Öl.

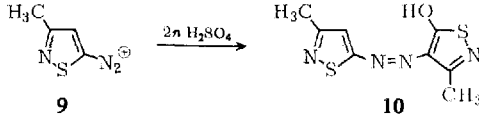
⁵⁾ *F. Hübenett, F. H. Flock, W. Hansel, H. Heinze und Hd. Hofmann, Angew. Chem. 75, 1189 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 714 (1963).*

⁶⁾ Von *Hübenett* und Mitarbb.⁵⁾ durch direkte Chlorierung des Isothiazols hergestellt.

Isothiazol-5-diazoniumsalze

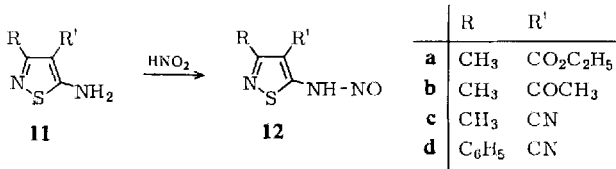
Schon früher wurden Azofarbstoffe, die sich von diazotierten 5-Amino-isothiazolen ableiten, beschrieben⁷⁾.

Von 5-Amino-3-methyl- bzw. -phenyl-isothiazol lassen sich bei niedriger Temperatur feste Diazoniumfluorborate herstellen, die bei Raumtemperatur sehr instabil sind. Beide Amine sind auch in $2n$ H_2SO_4 diazotierbar; solche Lösungen kuppeln sauer mit Phenol oder dem eigenen Amin⁸⁾ zu Azofarbstoffen. Diazotiert man das erstgenannte Amin und läßt die Lösung einige Std. stehen, so erhält man eine Azo-Verbindung, die sich vom entsprechenden 5-Hydroxy-isothiazol ableitet:

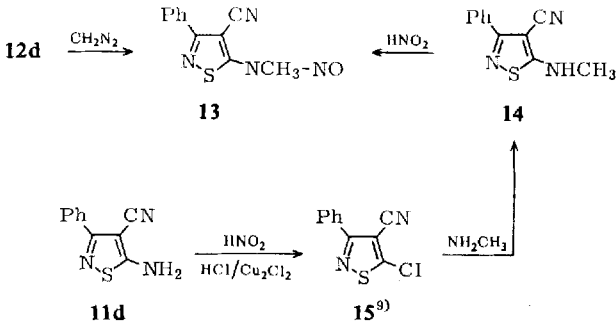


Die Versuche zeigen also, daß die beiden Diazoniumsalze in wäßriger Lösung eine mäßige Stabilität und ein nicht unbeträchtliches Kupplungsvermögen besitzen.

Das Verhalten ist anders, wenn 5-Amino-isothiazole mit elektronenziehenden Gruppen in 4-Position eingesetzt werden. Diazotiert man solche Verbindungen in verdünnter Schwefelsäure, 80proz. Phosphorsäure oder in Ameisensäure, so erhält man isolierbare Nitrosamine:



Verbindung **12a** verändert sich an der Luft schnell unter Braunfärbung; die anderen Nitrosamine sind tagelang, **12d** monatelang haltbar. Alle geben eine positive Liebermann-Reaktion. Die farblosen bis gelben Verbindungen liegen in Benzol und Eisessig monomer vor. Von Diazomethan wird **12d** mindestens teilweise an der NH-Gruppe methyliert, wie die folgende Umsetzungsreihe beweist:

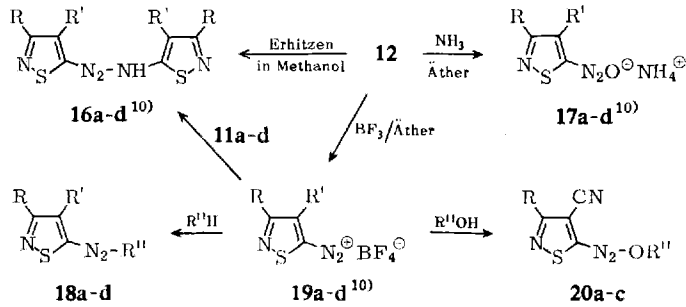


⁷⁾ J. Goerdeler und H. W. Pohland, *Angew. Chem.* **72**, 77 (1960).

⁸⁾ Auch Benzoldiazoniumsalz kuppelt mit 5-Amino-3-methyl-isothiazol (s. Versuchsteil).

⁹⁾ Entsprechend wurde auch 5-Chlor-3-methyl-4-cyan-isothiazol hergestellt.

Von diesen Nitrosaminen aus, die eine Stellung zwischen Diazonium- und Diazotat-Stufe einnehmen, lassen sich mühelos Derivate unter Erhaltung der Diazogruppe gewinnen:



	R	R'	R''
18a	CH ₃	COCH ₃	β-HO-C ₁₀ H ₆
b	CH ₃	CN	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂
c	Ph	CN	β-HO-C ₁₀ H ₆
d	Ph	CN	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂

	R	R''
20a	CH ₃	C(CH ₃) ₃
b	Ph	CH ₃
c	Ph	C(CH ₃) ₃

Die Umsetzung von **12** zu den Triazenen **16** erfolgt durch Kondensation von 2 Molekülen Nitrosamin unter Abspaltung von HNO₂. Die gleichen Triazene sind auch durch Reaktion der Diazoniumsalze **19** mit den entsprechenden Amino-isothiazolen zu erhalten. Sie kuppeln mit β-Naphthol nicht, auch nicht bei Zusatz von Säure.

Die deutliche Acidität der Nitrosamine wird durch ihre Salzbildung angezeigt. Die farblosen bis gelben Diazotate **17** sind unempfindlich gegen Schlag, auf der Heizbank verpuffen sie. Beim Lagern spalten sie allmählich Ammoniak ab und bilden die Nitrosamine zurück. Ihre methanolischen Lösungen wie auch die der Nitrosamine kuppeln zu Azofarbstoffen erst nach Ansäuern.

Die Haltbarkeit der festen Diazoniumsalze **19** ist beträchtlich; sie bleiben — verschlossen aufbewahrt — wochenlang unverändert. An der Luft überziehen sie sich mit einer braunen Schicht; sie sind unempfindlich gegen Schlag, auf der Heizbank verpuffen sie relativ harmlos. Ihre wäßrigen Lösungen reagieren sauer; sie hydrolysieren (mindestens teilweise) allmählich zu den Nitrosaminen.

Ein auffallendes Kennzeichen dieser Diazoniumsalze, besonders von **19c** und **d**, ist ihre hohe Kupplungsaktivität. Einen Ausdruck findet sie in der Bildung von Azoverbindungen mit Mesitylen und von Diazoäthern mit Alkoholen.

Zusammenfassende Betrachtung

Aus den mitgeteilten Beobachtungen geht einmal die Sonderstellung des 5-Phenylisothiazol-3-diazoniumsalzes hervor. Es ist in wäßrig-saurem Medium sehr instabil und reagiert schon mit schwachen Nucleophilen unter (bzw. nach vorhergegangener) Stickstoffabspaltung in der 3-Stellung. Andererseits ist seine Elektrophilie am äußeren N-Atom der Diazoniumgruppe gering. Da die Zerfallsprodukte in wäßriger Säure nur zum Teil aufgeklärt wurden, ist hier noch vieles problematisch.

¹⁰⁾ Bedeutung von **a--d** wie bei **12**.

Besser zu übersehen sind die Verhältnisse bei den Isothiazol-5-diazoniumsalzen, insbesondere denjenigen mit elektronenziehenden Gruppen. Sie gehören offenbar in die Nähe der genauer untersuchten 1.2.4-Thiadiazol-5-diazonium-Verbindungen¹¹⁾, aber es sind auch Parallelen mit elektronenziehend substituierten Thiazol-2-diazoniumsalzen¹²⁾ zu erkennen. Kennzeichnend für diese Klassen ist eine hohe Kupplungsaktivität (Reaktion unter Erhaltung der Azogruppe mit Wasser, Alkoholen, aromatischen Kohlenwasserstoffen) bei relativer Stabilität. Es scheint dies eine Domäne der aromatischen 5-gliedrigen Donor-Acceptor-Ringe zu sein (S, O, NR im Ring als Donor, =N als Acceptor), wohl auf Grund dieser Doppelfunktion. Daß hierbei die Position der Diazoniumgruppe eine bedeutende Rolle spielt, wurde oben und früher bei 1.2.4-Thiadiazolen¹¹⁾ gezeigt.

Der Firma *Zimmer, Verfahrenstechnik*, Frankfurt/M., danken wir für Überlassung von Substanzen; der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, Bad Godesberg, für Gewährung eines Stipendiums.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden unter dem Mikroskop, Zers.-Punkte auf der Kofler-Heizbank bestimmt (3 Sek. nach dem Aufstreuen).

A) Verbindungen aus Isothiazol-3-diazoniumsalzen

1) *Diazotierung von 3-Amino-5-phenyl-isothiazol in Phosphorsäure, 3-Hydroxy-5-phenyl-isothiazol*: 1.76 g (10 mMol) 3-Amino-5-phenyl-isothiazol wurden in der Hitze in 30 ccm 85proz. *Phosphorsäure* gelöst und dann unter Eiskühlung mit 0.69 g (10 mMol) *Natriumnitrit* in 10 ccm Wasser diazotiert. Dabei trat eine leichte Gasentwicklung und Gelbfärbung der Lösung ein. Nach halbst. Rühren neutralisierte man die Lösung mit NaHCO_3 (pH 6) und extrahierte sie mit Essigester. Nach Abdampfen des Essigesters wurde der Rückstand mit gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen, nach 2 Stdn. vom Ungelösten abfiltriert, das Filtrat schwach angesäuert und das ausgefallene 3-Hydroxy-5-phenyl-isothiazol abfiltriert; Ausb. 761 mg (43%), identisch mit einem unabhängig hergestellten Präparat⁴⁾ (Misch-Schmp.; IR-Spektrum). Der in Natriumcarbonatlösung unlösliche Rückstand wurde nach Trocknen mit 40 ccm Chloroform zum Sieden erhitzt und der entstehende Rückstand aus Äthanol/Chloroform gereinigt, Ausb. 634 mg (36%, bez. auf das Gewicht des Ausgangsamins); farblose Kristalle vom Schmp. über 280°.

Die Chloroformlösung wurde zur Trockne eingedampft und aus dem Rückstand mit Ligroin (60–95°) eine orangefarbene Substanz vom Schmp. 166° isoliert. Ausb. 88 mg (5%, bez. auf das Amin).

2) *3-Chlor-5-phenyl-isothiazol*: 1.76 g (10 mMol) 3-Amino-5-phenyl-isothiazol wurden in 30 ccm konz. *Salzsäure* unter Eiskühlung mit 0.69 g (10 mMol) *Natriumnitrit* in 10 ccm Wasser diazotiert. Nach kurzem Rühren wurde in eine Lösung von 5 g Cu_2Cl_2 und 5 g *NaCl* in 200 ccm Wasser gegossen, wobei noch etwas Gasentwicklung einsetzte, und über Nacht stehengelassen. Anschließend wurde mit NaHCO_3 fast neutralisiert, mit Wasserdampf destilliert, das Destillat ausgeäthert, der Rückstand des verdampften Ätherextrakts aus Petroläther (30–50°) gereinigt. Ausb. 1.17 g (60%) farblose Blättchen vom Schmp. 35°.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNS}$ (195.7) Ber. Cl 18.12 N 7.16 Gef. Cl 17.98 N 7.13

¹¹⁾ A. Ginsberg und J. Goerdeler, Chem. Ber. **94**, 2043 (1961).

¹²⁾ Z. B. M. Wohmann, Liebigs Ann. Chem. **259**, 277 (1890); s. a. die Literaturzusammenstellung über heterocyclische Nitrosamine bei J. Goerdeler und K. Deselaers, Chem. Ber. **91**, 1025 (1958).

3) *5-Phenyl-isothiazol-3-diazonium-tetrafluorborat* (1): In eine Lösung von 468 mg (4 mMol) *Nitrosyl-tetrafluorborat*, NOBF_4 , in 20 ccm Eisessig/Propionsäure (1:1) wurden bei -40° portionsweise 352 mg (2 mMol) *3-Amino-5-phenyl-isothiazol* eingerührt. Dabei bildete sich das gelbe *Diazoniumsalz*, das durch Zugabe von absol. Äther weitgehend ausgefällt wurde. Der Niederschlag wurde schnell abgesaugt und mit absol. Äther nachgewaschen. Das Salz ist in trockenem Zustand nur 30 Min. haltbar und muß daher sofort weiter umgesetzt werden. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. ca. 150° (Zers.).

4) *3-Fluor-5-phenyl-isothiazol* (2): Das wie oben dargestellte und isolierte 1 wurde 2 Stdn. sich selbst überlassen. Dabei zersetzte es sich unter Gasentwicklung zu einer braunroten, öligen Flüssigkeit. Diese wurde mit Wasser aufgenommen, ausgeäthert und aus Petroläther ($30-50^\circ$) umkristallisiert. Ausb. 147 mg (41%), farblose Blättchen vom Schmp. 38° .

$\text{C}_9\text{H}_6\text{FNS}$ (179.2) Ber. N 7.82 S 17.89 Gef. N 7.63 S 18.03

5) [*5-Phenyl-isothiazol*]-*3-azo-[4'-dimethylamino-benzol]* (3): Das isolierte *Diazoniumsalz* 1 wurde sofort in eine auf -40° gekühlte Mischung von 1 g *Dimethylanilin* und 40 ccm absol. Acetonitril eingetragen. Die Lösung färbte sich dunkelrot, 3 fiel analysenrein aus. Ausb. 504 mg (82%) rote Prismen vom Zers.-P. 163° .

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$ (308.4) Ber. N 18.17 S 10.38

Gef. N 17.86 S 10.28

6) [*5-Phenyl-isothiazol*]-*3-azo-1'-naphthol-(2')* (4): Das isolierte *Diazoniumsalz* 1 wurde sofort bei 0° mit einer alkalischen Lösung von 1 g β -*Naphthol* versetzt. Die Lösung färbte sich dunkelrot, das *Natriumsalz* des Farbstoffes fiel aus. Es wurde abgetrennt und daraus durch Zugabe von halbkonz. *Salzsäure* der Farbstoff freigesetzt. Aus Methanol/Wasser Ausb. 485 mg (73%) hellrote Prismen vom Zers.-P. 127° .

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ (331.4) Ber. N 12.68 Gef. N 12.47

B) Verbindungen aus Isothiazol-4-diazoniumsalzen

7) *Isouthiazol-4-azo-1'-naphthol-(2')* (5): 414 mg (3 mMol) *4-Amino-isouthiazol-hydrochlorid* wurden in 30 ccm $2n \text{H}_2\text{SO}_4$ unter Rühren und Eiskühlung mit 207 mg (3 mMol) *Natriumnitrit* in 10 ccm Wasser diazotiert. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wurde der Überschuß an salpetriger Säure mit Harnstoff entfernt, zur *Diazoniumsalz*-Lösung eine Lösung von 432 mg (3 mMol) β -*Naphthol* in 5 ccm Methanol gegeben, nach 6 Stdn. Rühren der ausgefallene Farbstoff isoliert und aus Acetonitril/Wasser umkristallisiert. Ausb. 668 mg (87%) karminrote Prismen vom Zers.-P. 164° .

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ (255.3) Ber. N 16.47 Gef. N 15.85

8) *4-Chlor-isouthiazol* (7): 690 mg (5 mMol) *4-Amino-isouthiazol-hydrochlorid* wurden in 20 ccm konz. *Salzsäure* unter Eiskühlung mit 380 mg (5.5 mMol) *Natriumnitrit* in 5 ccm Wasser diazotiert. Es trat kaum Gasentwicklung ein. Nach Istdg. Rühren wurde in eine Lösung von 5 g Cu_2Cl_2 und 5 g NaCl in 200 ccm Wasser eingetragen, wobei heftige Gasentwicklung einsetzte. Am andern Morgen wurde mit festem NaHCO_3 fast neutralisiert und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat extrahierte man mit Cyclohexan. Nach dessen Abdampfen blieb eine farblose Flüssigkeit zurück, die rektifiziert wurde. Ausb. 365 mg (61%), Sdp. $143-145^\circ$ (entsprechend den Literaturangaben⁵⁾).

9) *1,3-Bis-[isouthiazolyl-(4)]-triazen-(1)* (8): 414 mg (3 mMol) *4-Amino-isouthiazol-hydrochlorid* wurden in 30 ccm $2n \text{H}_2\text{SO}_4$ unter Rühren und Eiskühlung mit 207 mg (3 mMol) *Natriumnitrit* in 10 ccm Wasser diazotiert. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wurde der Überschuß an salpetriger Säure mit Harnstoff entfernt und zur *Diazoniumsalz*-Lösung eine Lösung von 414 mg (3 mMol)

4-Amino-isothiazol-hydrochlorid und 5 g Natriumacetat in 30 ccm Wasser getropft. Das Gemisch färbte sich hellgelb, es fiel ein Niederschlag aus, der nach 5 Stdn. abgetrennt und aus Benzol/Ligroin gereinigt wurde. Ausb. 394 mg (62%) hellgelbe Blättchen vom Schmp. 127° (Zers.).

$C_6H_5N_5S_2$ (211.3) Ber. N 33.15 S 30.35 Gef. N 32.93 S 29.99

10) *Isothiazol-4-diazonium-tetrafluoroborat*: In eine Lösung von 468 mg (4 mMol) $NOBF_4$ in 20 ccm Eisessig/Propionsäure (1:1) wurden bei -40° portionsweise 276 mg (2 mMol) *4-Amino-isothiazol-hydrochlorid* eingerührt. Dabei bildete sich das blaßgelbe *Diazoniumsalz*, das durch Zugabe von absol. Äther weitgehend ausgefällt wurde. Der Niederschlag wurde schnell abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen. Die blaßgelben Kristalle sind in trockenem Zustand nur 15 Min. haltbar und müssen daher sofort weiter umgesetzt werden.

C) Verbindungen aus Isothiazol-5-diazoniumsalzen

11) *3-Methyl-isothiazol-5-diazonium-tetrafluoroborat* (9, Anion $BF_4^{(4)}$): Zu 1.17 g (10 mMol) $NOBF_4$ in 30 ccm Eisessig/Propionsäure (1:1) und 30 ccm absol. Äther wurde unter Rühren bei -30° eine Lösung von 1.14 g (10 mMol) *5-Amino-3-methyl-isothiazol* in 10 ccm absol. Äther getropft. Dabei trat eine leichte Gelbfärbung der Lösung ein, und das blaßgelbe *Diazoniumsalz* fiel aus. Es hält sich in der Lösung bei -30° mehrere Stdn., ist aber in festem Zustand sehr instabil und muß sofort weiter umgesetzt werden. Ausb. ca. 60%, Schmp. ca. 110° (Zers.).

12) *3-Phenyl-isothiazol-5-diazonium-tetrafluoroborat*: Zu 117 mg (1 mMol) $NOBF_4$ in 10 ccm Eisessig/Propionsäure (1:1) und 30 ccm absol. Äther wurde unter Rühren bei -30° eine Lösung von 176 mg (1 mMol) *5-Amino-3-phenyl-isothiazol* in 10 ccm absol. Äther getropft. Es trat Gelbfärbung der Lösung ein und das gelbe *Diazoniumsalz* fiel aus. Es ist in festem Zustand sehr instabil und muß sofort weiter umgesetzt werden. Ausb. ca. 65%, Schmp. 125° (Zers.).

13) [*3-Methyl-isothiazol*]-*5-azo-4'-phenol*¹³⁾: 1.14 g (10 mMol) *5-Amino-3-methyl-isothiazol* wurden in 30 ccm 85proz. *Phosphorsäure* unter Eiskühlung und Rühren mit 0.69 g *Natriumnitrit* diazotiert. Nach $1/2$ Stde. wurde überschüss. salpetrige Säure mit Harnstoff entfernt und 1 g *Phenol* in 5 ccm Methanol zugegeben. Die Lösung färbte sich dunkelbraun, es fiel ein Niederschlag aus, der mit Faltenfilter abgetrennt und zuerst aus Eisessig/Wasser, dann aus Tetrachlormethan mit etwas Eisessigzusatz gereinigt wurde. Ausb. 1.9 g (84%) orangefarbene Kristalle vom Schmp. 228° (Zers.).

$C_{10}H_9N_3OS$ (219.3) Ber. N 19.17 S 14.62 Gef. N 19.08 S 14.21

14) [*3-Methyl-isothiazol*]-*5-azo-4'-[5'-amino-3'-methyl-isothiazol]*: 1.14 g (10 mMol) *5-Amino-3-methyl-isothiazol* wurden in 50 ccm $2n H_2SO_4$ unter Rühren und Eiskühlung mit 0.69 g *Natriumnitrit* in 10 ccm Wasser diazotiert. Nach $1/2$ Stde. wurde überschüss. salpetrige Säure mit Harnstoff entfernt und zur *Diazoniumsalz*-Lösung eine Lösung von 1.14 g (10 mMol) *5-Amino-3-methyl-isothiazol* und 5 g *Natriumacetat* in 30 ccm Wasser getropft. Die Lösung färbte sich hellgelb, es fiel ein Niederschlag aus, der nach 2 Stdn. abgetrennt und aus Methanol umkristallisiert wurde. Ausb. 1.85 g (77%) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 269° (Zers.).

$C_8H_9N_5S_2$ (239.3) Ber. N 29.27 S 26.80 Gef. N 29.09 S 26.61

15) [*5-Amino-3-methyl-isothiazol*]-*4-azobenzol*: 0.95 g (10 mMol) *Anilin* wurden in verd. *Schwefelsäure* mit 0.69 g *Natriumnitrit* diazotiert. Zur *Diazoniumsalz*-Lösung wurden 1.14 g (10 mMol) *5-Amino-3-methyl-isothiazol* und 15 g *Natriumacetat* in 50 ccm Wasser getropft.

¹³⁾ Die Kupplung in *p*-Stellung wurde strukturell nicht gesichert.

Dabei fiel ein gelber Niederschlag, aus Benzol/Petroläther (60–95°) gelbe Nadeln vom Schmp. 160° (Zers.), Ausb. 1.94 g (89%).

$C_{10}H_{10}N_4S$ (218.3) Ber. N 25.67 S 14.69 Gef. N 25.32 S 14.66

16) [*3-Methyl-isothiazol*]-5-azo-4'-[5'-hydroxy-3'-methyl-isothiazol] (**10**): 1.14 g (10 mMol) *5-Amino-3-methyl-isothiazol* wurden in 50 ccm 2*n* H_2SO_4 unter Rühren und Eiskühlung mit 0.69 g *Natriumnitrit* in 10 ccm Wasser diazotiert. Anschließend wurde noch 1 Stde. gerührt, dann über Nacht stehengelassen. Die Lösung färbte sich dunkelrot, ein Niederschlag fiel aus. Das Ganze wurde mit Essigester extrahiert, der Extrakt getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus Tetrachlormethan 0.82 g (68%) blutrote Kristalle vom Schmp. 251° (Zers.), die Indikatoreigenschaften zeigen.

$C_8H_8N_4OS_2$ (240.3) Ber. N 23.32 S 26.69 Gef. N 23.40 S 26.98

17) *5-Nitrosamino-3-methyl-4-äthoxycarbonyl-isothiazol* (**12a**): 0.93 g (5 mMol) *5-Amino-3-methyl-4-äthoxycarbonyl-isothiazol* (**11a**) wurden in 20 ccm 2*n* H_2SO_4 heiß gelöst, dann in eine unter Stickstoff stehende Apparatur gegeben und unter Eiskühlung in Stickstoffatmosphäre mit 0.35 g (5 mMol) festem *Natriumnitrit* diazotiert. Das ausgefallene *Nitrosamin* wurde unter Stickstoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und sofort zur Analyse gegeben. Ausb. 0.83 g (77%) farblose Kristalle vom Schmp. 100–105° (Zers.), die sich in Gegenwart von Sauerstoff schnell braun färben. Sie sind leicht löslich in Methanol, Äther, Acetonitril, nicht löslich in Wasser.

$C_7H_9N_3O_3S$ (215.2) Ber. N 19.53 S 14.90 Gef. N 19.82 S 15.10

18) *5-Nitrosamino-3-methyl-4-acetyl-isothiazol* (**12b**): 0.78 g (5 mMol) *5-Amino-3-methyl-4-acetyl-isothiazol* (**11b**) wurden in 20 ccm 1*n* H_2SO_4 mit 0.35 g (5 mMol) festem *Natriumnitrit* diazotiert, dann die Lösung mit festem $NaHCO_3$ fast neutralisiert. Das ausgefallene *Nitrosamin* trennte man im Faltenfilter ab (beim Absaugen tritt Zers. ein). Aus Methanol/Wasser 0.73 g (79%) blaßgelbe Mikrokristalle vom Schmp. 125–130° (Zers.).

$C_6H_7N_3O_2S$ (185.2) Ber. N 22.69 S 17.31 Gef. N 22.77 S 17.44

19) *5-Nitrosamino-3-methyl-4-cyan-isothiazol* (**12c**): Analog **12b** aus 0.70 g *5-Amino-3-methyl-4-cyan-isothiazol* (**11c**) in 98proz. *Ameisensäure*. Ausb. 0.60 g (72%) hellgelbe Mikrokristalle vom Schmp. 115–120° (Zers.).

$C_5H_4N_4OS$ (168.2) Ber. S 19.06 Gef. S 19.04

20) *5-Nitrosamino-3-phenyl-4-cyan-isothiazol* (**12d**): Analog **12b** aus 1.01 g (5 mMol) *5-Amino-3-phenyl-4-cyan-isothiazol* (**11d**) in 85proz. *Phosphorsäure*. Ausb. 0.96 g (83%) orange Mikrokristalle vom Schmp. 140–145° (Zers.).

$C_{10}H_6N_4OS$ (230.3) Ber. N 24.33 S 13.92 Gef. N 23.88 S 13.79

Mol.-Gew. 235 (kryoskop. in Benzol), 242 (kyroskop. in Eisessig)

21) *5-Methylnitrosamino-3-phenyl-4-cyan-isothiazol* (**13**)

a) 2.3 g (10 mMol) frisch hergestelltes und getrocknetes **12d** wurden in ca. 150 ccm absol. Äther bei 0–5° mit einer äther. *Diazomethan*-Lösung (aus 2.6 g *Nitrosomethylharnstoff*) versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung (ca. 2 Stdn.) wurde eingedunstet, und die zurückbleibenden Kristalle wurden mehrfach aus Ligroin umkristallisiert. Ausb. 0.85 g (35%).

b) 2.2 g (10 mMol) *5-Methylamino-3-phenyl-4-cyan-isothiazol* (**14**) wurden in 25 ccm halbkonz. *Salzsäure* mit 0.69 g (10 mMol) *Natriumnitrit* nitrosiert. Das *Nitrosamin* fiel aus, wurde abgetrennt und aus Ligroin umkristallisiert. Ausb. 1.58 g (65%) blaßgelbe Blättchen vom Schmp. 106°; mit nach a) hergestelltem Präparat keine Depression.

$C_{11}H_8N_4OS$ (244.3) Ber. N 22.94 S 13.13 Gef. N 22.53 S 13.29

22) *5-Chlor-3-methyl-4-cyan-isothiazol*: 2.8 g (20 mMol) *5-Amino-3-methyl-4-cyan-isothiazol* (**11c**) wurden in 50 ccm konz. *Salzsäure* bei -5° mit 2.1 g (30 mMol) *Natriumnitrit* in wenig Wasser diazotiert. Nach 30 Min. wurde das Reaktionsgemisch in eine Lösung von 2 g Cu_2Cl_2 und 5 g $NaCl$ in 50 ccm Wasser gegossen (Gasentwicklung), nach 2 Stdn. mit Natriumcarbonat fast neutralisiert und mit Wasserdampf destilliert. Das übergegangene Produkt kristallisierte in der Vorlage; es wurde ausgeäthert. Nach Abdampfen blieben farblose Kristalle zurück, aus Ligroin ($60-95^{\circ}$) 1.65 g (52%) farblose Prismen vom Schmp. 45° .

$C_5H_3ClN_2S$ (158.6) Ber. Cl 22.35 S 20.21 Gef. Cl 22.21 S 20.02

23) *5-Chlor-3-phenyl-4-cyan-isothiazol* (**15**): 4.0 g (20 mMol) *5-Amino-3-phenyl-4-cyan-isothiazol* (**11d**) wurden wie obenstehend umgesetzt. Ausb. 2.56 g (58%) farblose Prismen vom Schmp. 75° .

$C_{10}H_5ClN_2S$ (220.7) Ber. Cl 16.07 N 12.70 S 14.53 Gef. Cl 16.22 N 12.81 S 14.29

24) *5-Methylamino-3-phenyl-4-cyan-isothiazol* (**14**): 0.22 g (1 mMol) **15** in 30 ccm Methanol wurden mit 10 ccm einer 30proz. wäbr. Lösung von *Methylamin* 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.19 g (89%) farblose Nadeln vom Schmp. $124-125^{\circ}$.

$C_{11}H_9N_3S$ (215.3) Ber. S 14.90 Gef. S 15.08

25) *1,3-Bis-[3-methyl-4-äthoxycarbonyl-isothiazolyl-(5)]-triazen-(1)* (**16a**): 0.57 g (2 mMol) *3-Methyl-4-äthoxycarbonyl-isothiazol-5-diazonium-tetrafluorborat* (**19a**) in 2 ccm Acetonitril wurden langsam bei -10° zu 0.75 g (4 mMol) *5-Amino-3-methyl-4-äthoxycarbonyl-isothiazol* (**11a**) in 6 ccm Acetonitril getropft. Es bildete sich eine dunkelrote Lösung, aus der sich nach kurzer Zeit gelbe Kristalle ausschieden. Aus Methanol 0.71 g (93%) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 122° (Zers.).

$C_{14}H_{17}N_5O_4S_2$ (383.5) Ber. N 18.27 S 16.76 Gef. N 18.22 S 16.82

26) *1,3-Bis-[3-methyl-4-acetyl-isothiazolyl-(5)]-triazen-(1)* (**16b**): 0.51 g (2 mMol) *3-Methyl-4-acetyl-isothiazol-5-diazonium-tetrafluorborat* (**19b**) wurden wie bei **16a** mit 0.63 g (4 mMol) *5-Amino-3-methyl-4-acetyl-isothiazol* (**11b**) umgesetzt. Ausb. 0.58 g (89%) gelbe Prismen vom Schmp. 199° (Zers.).

$C_{12}H_{13}N_5O_2S_2$ (323.4) Ber. N 21.66 S 19.82 Gef. N 21.60 S 19.46

27) *1,3-Bis-[3-methyl-4-cyan-isothiazolyl-(5)]-triazen-(1)* (**16c**): 0.48 g (2 mMol) *3-Methyl-4-cyan-isothiazol-5-diazonium-tetrafluorborat* (**19c**) wurden wie bei **16a** mit 0.56 g (4 mMol) *5-Amino-3-methyl-4-cyan-isothiazol* (**11c**) umgesetzt. Ausb. 0.50 g (87%) gelbe Prismen vom Schmp. 250° (Zers.).

$C_{10}H_7N_7S_2$ (289.4) Ber. N 33.89 S 22.16 Gef. N 33.85 S 22.07

28) *1,3-Bis-[3-phenyl-4-cyan-isothiazolyl-(5)]-triazen-(1)* (**16d**): 0.60 g (2 mMol) *3-Phenyl-4-cyan-isothiazol-5-diazonium-tetrafluorborat* (**19d**) wurden wie bei **16a** mit 0.80 g (4 mMol) *5-Amino-3-phenyl-4-cyan-isothiazol* (**11d**) umgesetzt. Ausb. 0.81 g (91%) dunkelgelbe Nadeln vom Schmp. 263° (Zers.). Das Triazen kristallisiert aus Methanol mit 1 Mol Lösungsmittel.

$C_{20}H_{11}N_7S_2 \cdot CH_3OH$ (445.5) Ber. N 22.01 S 14.39 Gef. N 21.88 S 14.40

$C_{20}H_{11}N_7S_2$ (413.5) (nach Trocknen bei 110° i. Vak.) Ber. N 23.72 S 15.51
Gef. N 23.84 S 15.41

Die Triazene **16a-d** scheiden sich auch fast quantitativ beim Erhitzen (20 Min.) der entsprechenden *5-Nitrosamino-isothiazole* **12a-d** (5 mMol) in 10 ccm Methanol ab.

29) *Isothiazol-5-diazotate (17a-d)*

Allgemeine Darstellung: In die Lösung von 5 mMol des 5-Nitrosamino-isothiazols **12a-d** in 50 ccm absol. Äther wurde trockenes Ammoniak geleitet. Das ausgefallene Salz wurde im Faltenfilter (sonst schon teilweise Zers.) gesammelt und aus Isopropylalkohol/Äther umkristallisiert. Ausb. 70–80%.

Ammonium-3-methyl-4-äthoxycarbonyl-isothiazol-5-diazotat (17a): Farblose Prismen, Schmp. 132° (Zers.).

$C_7H_{12}N_4O_3S$ (232.3) Ber. N 24.13 S 13.81 Gef. N 23.88 S 14.31

Ammonium-3-methyl-4-acetyl-isothiazol-5-diazotat (17b): Blaßgelbe Prismen, Schmp. 128° (Zers.).

$C_6H_{10}N_4O_2S$ (202.3) Ber. S 15.85 Gef. S 15.35

Ammonium-3-methyl-4-cyan-isothiazol-5-diazotat (17c): Gelbe Prismen, Schmp. 155° (Zers.).

$C_5H_7N_5OS$ (185.2) Ber. S 17.31 Gef. S 16.90

Ammonium-3-phenyl-4-cyan-isothiazol-5-diazotat (17d): Tiefgelbe Prismen, Schmp. 186° (Zers.).

$C_{10}H_9N_5OS$ (247.3) Ber. S 12.97 Gef. S 12.66

30) *3-Methyl-4-äthoxycarbonyl-isothiazol-5-diazonium-tetrafluorborat (19a):* 0.93 g (5 mMol) *5-Amino-3-methyl-4-äthoxycarbonyl-isothiazol (11a)* wurden in 20 ccm 2*n* H_2SO_4 heiß gelöst, dann nach Eiskühlung unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 0.35 g (5 mMol) Natriumnitrit in 20 ccm Wasser versetzt. Das sich abscheidende Nitrosamin (**12a**) wurde ausgeäthert. Zur mit $MgSO_4$ getrockneten Ätherlösung tropfte man unter Eiskühlung und Rühren 1.42 g (10 mMol) Bortrifluorid-Ätherat. Nach 3stdg. Rühren hatte sich **19a** analysenrein abgetrennt. Ausb. 0.82 g (57%) farblose Prismen vom Schmp. 116° (Zers.), leicht löslich in Methanol, Äthanol, Acetonitril, Wasser, wenig löslich in Äther und Benzol.

$C_7H_8N_3O_2S_2BF_4$ (285.0) Ber. N 14.75 S 11.25 Gef. N 14.80 S 11.45

31) *3-Methyl-4-acetyl-isothiazol-5-diazonium-tetrafluorborat (19b):* 0.78 g (5 mMol) *5-Amino-3-methyl-4-acetyl-isothiazol (11b)* wurden in 20 ccm 1*n* H_2SO_4 unter Eiskühlung mit 0.35 g (5 mMol) Natriumnitrit in 20 ccm Wasser diazotiert. Durch Zugabe von festem $NaHCO_3$ wurde die Säure abgestumpft, bis sich das Nitrosamin (**12b**) abschied. Dieses wurde ausgeäthert und wie bei **19a** weiter behandelt. Ausb. 0.67 g (52%) farblose Prismen vom Schmp. 135° (Zers.), leicht löslich in Methanol, Äthanol, Acetonitril, Wasser, wenig löslich in Äther.

$C_6H_6N_3OS_2BF_4$ (255.0) Ber. S 12.57 Gef. S 12.43

32) *3-Methyl-4-cyan-isothiazol-5-diazonium-tetrafluorborat (19c):* 0.70 g (5 mMol) *5-Amino-3-methyl-4-cyan-isothiazol (11c)* wurden in 30 ccm 85proz. Phosphorsäure heiß gelöst, dann unter Eiskühlung mit 0.35 g (5 mMol) Natriumnitrit in 20 ccm Wasser diazotiert, mit $NaHCO_3$ abgestumpft und wie bei **19a** aufgearbeitet. Ausb. 0.80 g (67%) gelbe Blättchen vom Schmp. 187° (Zers.), mäßig löslich in Methanol, Acetonitril, Wasser, schlecht löslich in Äther, Ligroin.

$C_5H_3N_4S_2BF_4$ (238.0) Ber. N 23.54 S 13.47 Gef. N 23.45 S 13.93

33) *3-Phenyl-4-cyan-isothiazol-5-diazonium-tetrafluorborat (19d):* 1.01 g (5 mMol) *5-Amino-3-phenyl-4-cyan-isothiazol (11d)* wurden wie bei **19c** in 85proz. Phosphorsäure umgesetzt. Ausb. 0.99 g (66%) orangegelbe Blättchen vom Schmp. 212° (Zers.), schwerlöslich in Methanol, Acetonitril, Wasser, Äther und Ligroin.

$C_{10}H_5N_4S_2BF_4$ (300.0) Ber. N 18.66 S 10.69 Gef. N 18.23 S 10.72

34) [*3-Methyl-4-acetyl-isothiazol*]-5-azo-1'-naphthol-(2') (**18a**): 0.26 g (1 mMol) **19b** wurden in 5 ccm Methanol mit einer methanol. Lösung von 0.5 g β -Naphthol versetzt. Nach einiger Zeit fielen 0.30 g (97%) analysenreine rote Nadeln vom Schmp. 247° (Zers.) aus.

$C_{16}H_{13}N_3O_2S$ (311.4) Ber. N 13.50 S 10.30 Gef. N 13.46 S 10.58

35) [*3-Methyl-4-cyan-isothiazol*]-5-azo-[2'.4'.6'-trimethyl-benzol] (**18b**): 0.24 g (1 mMol) **19c** wurden in 30 ccm absol. Acetonitril gelöst und filtriert. Dann wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 120 mg (1 mMol) *Mesitylen* in 20 ccm absol. Acetonitril zugegeben. Anschließend schüttelte man das Gemisch 5 Stdn. und ließ über Nacht stehen. Der ausgefallene Farbstoff wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.21 g (78%) braunrote Nadeln vom Schmp. 164° (Zers.).

$C_{14}H_{14}N_4S$ (270.4) Ber. N 20.73 S 11.86 Gef. N 20.50 S 12.05

36) [*3-Phenyl-4-cyan-isothiazol*]-5-azo-1'-naphthol-(2') (**18c**): 0.30 g (1 mMol) **19d** wurden wie bei **18a** umgesetzt. Ausb. 0.34 g (95%) braunrote Nadeln vom Schmp. 218° (Zers.).

$C_{20}H_{12}N_4OS$ (356.4) Ber. N 15.72 S 8.99 Gef. N 15.40 S 9.12

37) [*3-Phenyl-4-cyan-isothiazol*]-5-azo-[2.4.6-trimethyl-benzol] (**18d**): 0.30 g (1 mMol) **19d** wurden wie bei **18b** umgesetzt. Ausb. 0.27 g (82%) braunrote Nadeln vom Schmp. 196° (Zers.).

$C_{19}H_{16}N_4S$ (332.4) Ber. N 16.85 S 9.65 Gef. N 16.79 S 9.66

38) *tert.-Butyloxy-[3-methyl-4-cyan-isothiazolyl-(5)]-diimid* (**20a**): 1.19 g (5 mMol) **19c** wurden in 5 ccm Acetonitril + 10 ccm *tert.-Butylalkohol* aufgeschlämmt. Nach 1 Stde. Stehenlassen hatte sich eine Lösung gebildet, die in eine wäßr. $NaHCO_3$ -Lösung (1 g in 30 ccm Wasser) filtriert wurde, wobei der *Diazoäther* ausfiel. Aus *tert.-Butylalkohol*/Wasser 0.81 g (72%) farblose Nadeln vom Schmp. 102° (Zers.).

$C_9H_{12}N_4OS$ (224.3) Ber. S 14.30 Gef. S 14.37

39) *Methoxy-[3-phenyl-4-cyan-isothiazolyl-(5)]-diimid* (**20b**): 1.50 g (5 mMol) **19d** wurden in 20 ccm *Methanol* aufgeschlämmt und wie bei **20a** weiterbehandelt. Aus *Methanol*/Wasser 0.79 g (65%) farblose Prismen, die sich langsam braun färben. Schmp. 116–120° (Zers.).

$C_{11}H_8N_4OS$ (244.3) Ber. N 22.94 S 13.13 Gef. N 22.60 S 12.85

40) *tert.-Butyloxy-[3-phenyl-4-cyan-isothiazolyl-(5)]-diimid* (**20c**): 1.50 g (5 mMol) **19d** wurden wie bei **20a** umgesetzt. Ausb. 1.11 g (78%) farblose Nadeln vom Schmp. 141° (Zers.).

$C_{14}H_{14}N_4OS$ (286.4) Ber. N 19.57 S 11.20 Gef. N 19.84 S 11.23

[317/69]