

Horst Böshagen, Walter Geiger und Hans Medenwald

## Über die Oxydationsprodukte der 3-Amino-1.2-benzisothiazole und 3-Imino-1.2-benzisothiazoline

Aus den Forschungslaboratorien der Farbenfabriken Bayer AG, Werk Elberfeld

(Eingegangen am 2. Juni 1970)

3-Amino-1.2-benzisothiazole **1** lassen sich mit Salpetersäure selektiv in ihre Sulfoxide **2** umwandeln, während die Oxydation mit Peressigsäure zu den Sulfonen **3** führt. Die Sulfoxide **10** und Sulfone **6** der isomeren 3-Imino-1.2-benzisothiazoline **5** können aus den 3-Chlorimino-1.2-benzisothiazolin-1-oxiden **9** erhalten werden. Die chemischen Eigenschaften der Oxydationsprodukte beider isomeren Verbindungsklassen sind völlig verschieden. — Die durch Umsetzung von 3-Chlor-1.2-benzisothiazoliumchloriden **11** mit Hydroxylamin erhaltenen Verbindungen werden als die *N*-Oxide **13** der 3-Amino-1.2-benzisothiazole erkannt. Sie können in Form der Salze **12** isoliert und zu den isomeren 3-Oximino-1.2-benzisothiazolinen **14** umgelagert werden.

### Oxidation Products of 3-Amino-1,2-benzisothiazoles and 3-Imino-1,2-benzisothiazolines

3-Amino-1,2-benzisothiazoles **1** can be converted selectively into the sulfoxides **2** with nitric acid, whereas oxidation with peracetic acid yields the sulfones **3**. The sulfoxides **10** and the sulfones **6** of the isomeric 3-imino-1,2-benzisothiazolines **5** can be obtained from 3-chlorimino-1,2-benzisothiazoline 1-oxides **9**. The chemical properties of the oxidized products of both isomeric classes of compounds are totally different. — The compounds obtained by the reaction of 3-chlor-1,2-benzisothiazolium chlorides **11** with hydroxylamine are proven to be the *N*-oxides **13** of 3-amino-1,2-benzisothiazoles. They can be isolated in the form of their salts **12** and can be rearranged to the isomeric 3-oximino-1,2-benzisothiazolines **14**.

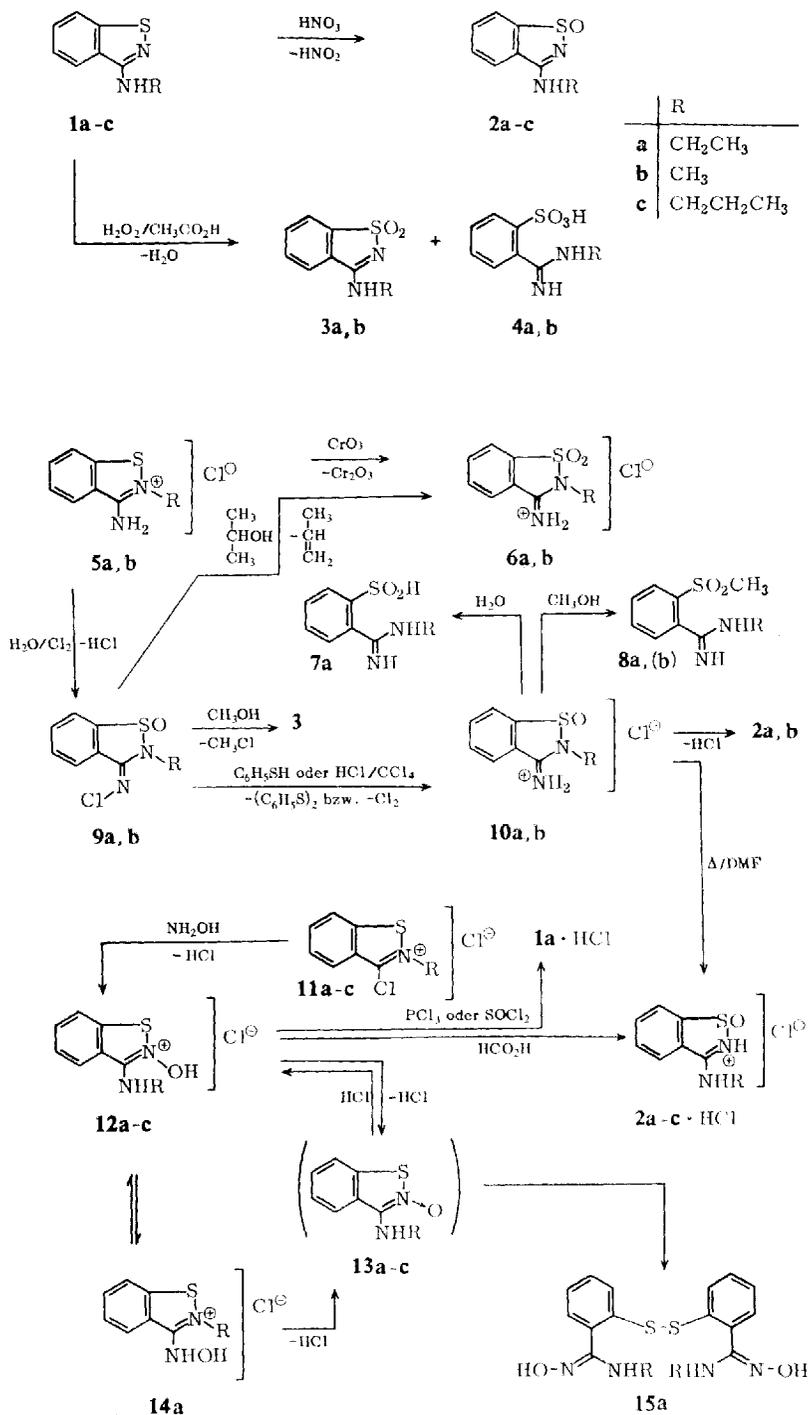
In einer vorhergehenden Arbeit wurde von Geiger, Böshagen und Medenwald<sup>1)</sup> die Darstellung der 3-Amino-1.2-benzisothiazole **1** und 3-Imino-1.2-benzisothiazoline **5** beschrieben. Hier soll über die Oxydationsprodukte dieser isomeren Verbindungen berichtet werden.

3-Alkylamino-1.2-benzisothiazole **1** können selektiv mit Kaliumnitrat in konz. Schwefelsäure<sup>2)</sup> zu den entsprechenden 1-Oxiden **2** umgesetzt werden. Diese reagieren basisch und bilden mit starken Säuren (z. B. Chlorwasserstoffsäure) gut kristallisierende Salze.

Die 3-Alkylamino-1.2-benzisothiazol-1.1-dioxide **3** lassen sich hingegen durch Umsetzung mit Wasserstoffperoxid in Eisessig gewinnen. Daneben entstehen durch Ringöffnung in erheblicher Menge die Sulfonsäuren **4**, die als innere Salze vorliegen. Die

<sup>1)</sup> W. Geiger, H. Böshagen und H. Medenwald, Chem. Ber. 102, 1961 (1969).

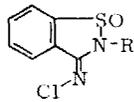
<sup>2)</sup> N. Marziano, A. Compagnini, P. Franduca, E. Maccarone und R. Passerini, Ann. Chimica 58, (1968).



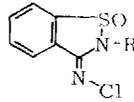
Sulfone **3** verhalten sich wie Sulfonsäureamide, sind nicht mehr basisch (keine Salz-  
bildung mit HCl), lösen sich in verdünnten Alkalien und werden aus diesen Lösungen  
mit Säuren unverändert wieder ausgefällt. Sie können nach Hettler<sup>3)</sup> auch durch Um-  
setzung von Pseudosaccharinchlorid<sup>4)</sup> mit primären Aminen erhalten werden.

Auch aus der Reihe der isomeren 3-Imino-1,2-benzisothiazoline **5** lassen sich  
Oxydationsprodukte gewinnen. So liefert die Reaktion mit Chlor in verdünnter Chlor-  
wasserstoffsäure bei Raumtemperatur die *N*-Chlor-Verbindungen **9** der zugehörigen  
Sulfoxide **10**.

Die Verbindungen **9** fallen bei ihrer Darstellung bevorzugt in der *E*-Form an<sup>5)</sup>. Durch  
Umkrystallisieren erhält man sie rein und einheitlich.



**9** *E*-Form



**9** *Z*-Form

In indifferenten Lösungsmitteln wie Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Benzol und  
Aceton stellt sich bei 20° innerhalb 2–3 Tagen ein Gleichgewicht **9**, *E*-Form  $\rightleftharpoons$  **9**, *Z*-Form  
ein, das z. B. für **9a** weitgehend unabhängig vom Lösungsmittel bei einem Anteil von 20%  
*Z*-Form liegt.

Die Verbindungen **9** können mit starken, nicht oxydierbaren Säuren (z. B. Trifluoressig-  
säure) noch Salze bilden. Dabei stellt sich sehr rasch ein Gleichgewicht mit gleich großen  
Anteilen *E*- und *Z*-Form ein. Dies zeigt das NMR-Spektrum von **9a** (s. Abbild. S. 3171),  
aufgenommen in Trifluoressigsäure.

3-Imino-2-alkyl-1,2-benzisothiazolin-1-oxid-hydrochloride **10** lassen sich erhalten,  
wenn man die *N*-Chlor-Verbindungen **9** in ätherischer Lösung mit Thiophenol unter  
Zusatz von Isopropylalkohol oder in Tetrachlorkohlenstoff mit trockenem Chlor-  
wasserstoff reduziert. Die den Sulfoxiden **10** zugrunde liegenden Basen sind instabil  
und nur in Form ihrer Salze faßbar, äußerst reaktionsfähiger Verbindungen, die sich  
nicht umkrystallisieren lassen. Sie isomerisieren nach kurzfristigem Erhitzen in DMF  
oder DMSO vollständig in die Sulfoxid-hydrochloride **2**·HCl. In wäßriger Lösung  
tritt innerhalb einiger Stunden Ringsprengung unter Bildung der Sulfinsäure **7** ein,  
während in absol. Methanol die Sulfinsäuremethylester-hydrochloride **8**·HCl gebildet  
werden. Die Verbindungen **8** zersetzen sich bereits mit Spuren von Wasser zu **7**.  
**8a** konnte als Naphthalin-1,5-disulfonat isoliert werden.

Die Ringöffnung des Sulfoxids **10a** zum Sulfinsäureester **8a** läßt sich NMR-spektrö-  
skopisch verfolgen. In 0,07 *m* methanolischer Lösung (Methanol-d<sub>4</sub>) erfolgt die Reaktion  
bei Raumtemperatur mit einer Halbwertszeit von ca. 2 Stdn. Unter gleichen Bedingungen  
erfolgt die Ringöffnung von **10b** zu **8b** rascher (Halbwertszeit ca. 10 Minuten). Auch von  
dem isomeren Sulfoxid-hydrochlorid **2a**·HCl ausgehend erfolgt Ringöffnung zum Sulfinsä-  
ureester **8a**. Sie verläuft jedoch bei Raumtemperatur sehr langsam, rascher bei 50° (0,07 *m*

<sup>3)</sup> H. Hettler, Z. analyt. Chem. **220**, 9 (1966).

<sup>4)</sup> I. A. Jesurun, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 2286 (1893).

<sup>5)</sup> J. E. Blackwood, C. L. Gladys, K. L. Loening, A. E. Petrarca und J. E. Rush, J. Amer.  
chem. Soc. **90**, 509 (1968).

in CD<sub>3</sub>OD, Halbwertszeit 20 Stdn.). Der Sulfinsäure-methylester ist in methanolischer Lösung nur als Hydrochlorid beständig. Zusatz von Ammoniak führt unter Ringschluß zur Base **2**.

Versuche, aus den Sulfoxiden **10** die zugehörigen Basen in Freiheit zu setzen, führten stets zum isomeren Sulfoxid **2**. Papierelektrophoretisch läßt sich daneben auch das Ringöffnungsprodukt **7** nachweisen (siehe Hochspannungselektrophoretische Untersuchungen).

Die 3-Imino-2-alkyl-1,2-benzisothiazolin-1,1-dioxid-hydrochloride **6** lassen sich aus den *N*-Chlor-Verbindungen **9** durch Umsetzung mit Isopropylalkohol in der Siedehitze erhalten. Sie bilden im Gegensatz zu den zugehörigen Verbindungen der niedrigeren Oxydationsstufen (**5** bzw. **10**) leicht isolierbare und beständige Basen. Die Sulfone **6** können auch durch direkte Oxydation von **5** mit Chromsäure erhalten werden.

Die *N*-Chlor-Verbindungen **9** reagieren außer mit Isopropylalkohol auch mit anderen Alkoholen. So scheidet sich aus Lösungen von **9a** in Äthanol (200 mg in 3 ccm), Isopropylalkohol (200 mg in 3 ccm) bzw. tert.-Butylalkohol (120 mg in 20 ccm) nach längerem Stehenlassen bei Raumtemperatur (8–14 Tage) das Sulfonhydrochlorid **6a** in kristallisierter Form ab (Ausb. 25, 43 bzw. 40%). Unter Verwendung von Methanol (200 mg in 3 ccm) hingegen kristallisiert das isomere Sulfon **3a** (Ausb. 35%) aus. In der Mutterlauge läßt sich NMR-spektroskopisch Methylenchlorid und papierelektrophoretisch u. a. auch das in Methanol löslichere Sulfon **6a** nachweisen.

Für diese interessante Reaktion nehmen wir als einleitenden Schritt die Bildung von Unterchlorigsäureestern der als Lösungsmittel verwendeten Alkohole an. Diese oxydieren anschließend den Schwefel vom Sulfoxid zum Sulfon, vermutlich in Analogie zu einem von *Skell* und *Epstein*<sup>6,6a)</sup> bei der Reaktion von Sulfiden zu Sulfoxiden mit tert.-Butylhypochlorit nachgewiesenem Mechanismus. Dieser läuft über Alkoxy-sulfonium-Salze ab, die anschließend unter Abspaltung von Alken bzw. Alkylchlorid zerfallen, wie von *Walling* und *Mintz*<sup>7)</sup> sowie von *Skattebol* et al.<sup>8)</sup> nachgewiesen wurde. Es ist anzunehmen, daß die zu **6** führende Oxydation an Verbindungen mit 3-Imino-1,2-benzisothiazolin-1-oxid-Struktur angreift, während **3** durch Oxydation ring-offener Sulfinsäureester **8** gebildet wird.

Durch Umsetzung der 3-Chlor-1,2-benzisothiazoliumchloride **11**<sup>9)</sup> mit Hydroxylamin in Äthanol erhält man die Hydrochloride der 3-Alkylamino-1,2-benzisothiazol-2-oxide **12**, in Wasser und organischen Lösungsmitteln schwerlösliche Verbindungen. Die zugehörigen Basen **13**, aus **12** mit Natriumacetat freigesetzt, sind dagegen in Übereinstimmung mit der Formulierung als *N*-Oxide leicht wasserlöslich. Durch schnelles Ansäuern der wäßrigen Lösungen mit Chlorwasserstoffsäure erhält man die reinen Hydrochloride **12** zurück. Die Basen **13** sind in wäßriger Lösung nicht stabil. Als ein Zersetzungsprodukt aus **13a** wurde Diphenyldisulfid-dicarbonsäure-(2,2')-bis-[äthylamid-oxim] (**15a**) isoliert. Die Hydrochloride **12** stehen in Lösung mit den isomeren 3-Oximino-2-alkyl-1,2-benzisothiazolin-hydrochloriden **14** im Gleichgewicht.

6) P. S. Skell und M. Epstein, Abstracts, 147th National Meeting of the American Chemical Society, Philadelphia, April 1964, p. 26 N.

6a) M. F. Epstein, Dissertation Abstracts **25**, 6957 (1965), C. A. **63**, 12997 h (1965).

7) C. Walling und M. J. Mintz, J. org. Chemistry **32**, 12866 (1967).

8) L. Skattebol, B. Boulette und St. Solomon, J. org. Chemistry **32**, 3111 (1967).

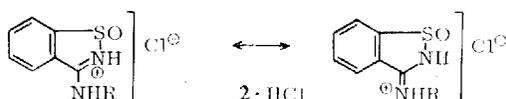
9) H. Böshagen, Chem. Ber. **99**, 2566 (1966).

So stellt sich bei **12a** in Methanol bei 50° das Gleichgewicht **12a**  $\rightleftharpoons$  **14a** innerhalb einer Stunde ein und liegt dann bei 70% **14a**, das bisher nur mit einer Reinheit von etwa 85% isoliert werden konnte.

Die Verbindungen **12** reagieren mit Ameisensäure bei 35–40° exotherm zu den Sulfoxiden **2**. Diese Reaktion gleicht formal der von *Katadu*<sup>10)</sup> aufgefundenen Umlagerung von Pyridin-*N*-oxid in  $\alpha$ -Pyridon beim Erwärmen mit Acetanhydrid. Die Umsetzung von **12** mit Phosphortrichlorid oder Thionylchlorid führt zurück zu **1**, ebenfalls in Analogie zum Pyridin-*N*-oxid<sup>11,12)</sup>.

### Spektroskopische Untersuchungen

In Tab. 1 sind die chemischen Verschiebungen und Spinkopplungen der Protonenresonanzen der Reste R für die Verbindungen **2**, **3**, **6**, **9** und **10** zusammengefaßt. Die Sulfoxide **2** zeigen in Übereinstimmung mit ihrer Konstitution als Derivate des 3-Amino-benzisothiazols Spinkopplung des NH-Protons mit den Nachbarprotonen der Reste R. Diese Kopplung mit nur einem am Stickstoff gebundenen Proton bleibt auch beim Übergang zu den Salzen **2**·HCl erhalten (Aufnahme der Spektren in Trifluoressigsäure). Die Protonierung der Verbindungen **2** erfolgt also am Ringstickstoff. Die Salze **2**·HCl sind resonanzstabilisiert, die mesomeren Grenzformen weisen Benzisothiazolium- bzw. Iminiumstruktur auf.



Die Sulfone **3**, die sich vom 3-Amino-1.2-benzisothiazol ableiten, zeigen wie zu erwarten Spinkopplung des NH-Protons mit den Resten R. Bei diesen monoalkylierten Verbindungen ist im Gegensatz zu den von *Krüger* und *Hettler*<sup>13)</sup> untersuchten 3-Dialkylamino-1.2-benzisothiazol-1.1-dioxiden keine Einschränkung der freien Drehbarkeit um die C–N-Bindung des Amins NMR-spektroskopisch zu beobachten.

Die Sulfoxide **10**, nur in Form ihrer Salze stabil, und die Sulfone **6** zeigen im protonierten Zustand in Trifluoressigsäure als Lösungsmittel zwei Signale an Stickstoff gebundener Protonen bei niederem Feld mit einem Abstand von 0.6–0.7 ppm (s. Abbild. und Tab. 1). Mit abnehmender Temperatur werden diese Resonanzen schärfer. Weder bei den protonierten Formen **6** und **10** noch bei den Basen **6** konnte Spinkopplung der Reste R mit Protonen, die an Stickstoff gebunden sind, nachgewiesen werden. Dies steht in Übereinstimmung mit der Annahme, daß sich die Verbindungen vom 3-Imino-1.2-benzisothiazolin ableiten.

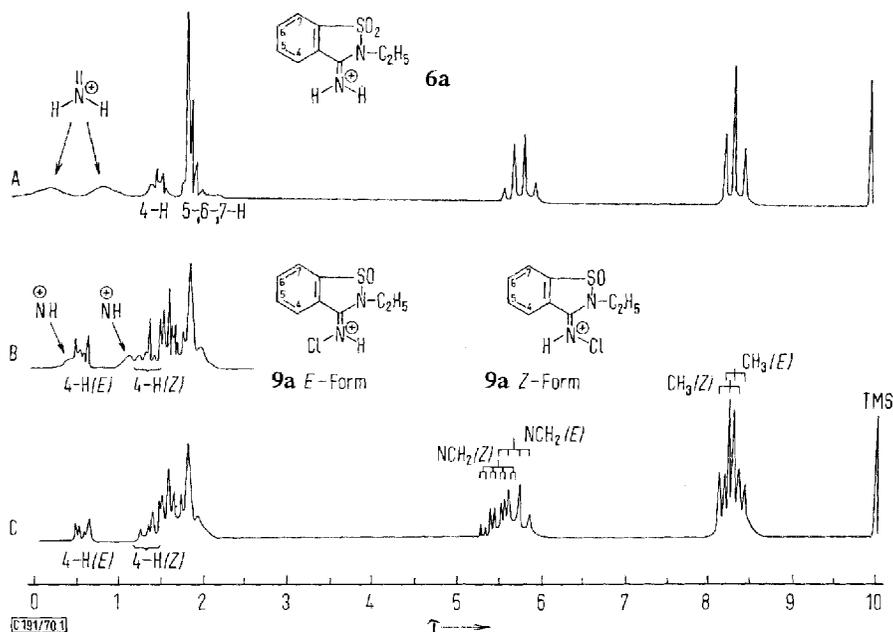
Die Protonierung von **6** und **10** erfolgt am exocyclischen Stickstoff. Die Möglichkeit, die beiden an diesen Stickstoff gebundenen Protonen an ihrer chem. Ver-

<sup>10)</sup> M. *Katadu*, *Yakugaku Zasshi* (J. Pharmac. Soc. Japan) **67**, 51, (1947).

<sup>11)</sup> M. *Hamana*, *Yakugaku Zasshi* (J. pharmac. Soc. Japan) **71**, 203 (1951), und **75**, 121, 123, 127, 135, 139 (1955).

<sup>12)</sup> J. F. *Vozza*, *J. org. Chemistry* **27**, 3856 (1962).

<sup>13)</sup> U. *Krüger* und H. *Hettler*, *Ber. Bunsenges. physik. Chem.* **73**, 15 (1969).



60 MHz-NMR-Spektren, innerer Standard Tetramethylsilan, Aufnahmetemperatur 25°. A: Sulfon **6a**, Lösungsmittel 3 Teile  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  und 1 Teil  $\text{CDCl}_3$ ; B: *N*-Cl-Verbindung **9a**, Lösungsmittel  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ; C: **9a**, Lösungsmittel  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$

schiebung zu unterscheiden, zeigt, daß die freie Drehbarkeit um die semicyclische C–N-Bindung weitgehend eingeschränkt ist, was das Gewicht der Iminiumstruktur (**6** und **10**) neben der mesomeren Benzisothiazoliumstruktur verdeutlicht.

Die *E*- und *Z*-Formen der Verbindungen **9** lassen sich NMR-spektroskopisch an der Lage der Resonanzstellen der Reste R und des Aromatenprotons in 4-Stellung unterscheiden. Bei der Zuordnung der Signale zu *E*- und *Z*-Form wurde angenommen, daß die Resonanzsignale in Nachbarschaft zum Chlor liegender Protonen zu niederem Feld verschoben werden. Die Methylenprotonen der *Z*-Formen sind nicht äquivalent, was zum Aufspaltungsbild eines verdoppelten Quartetts führt.

Die Sulfoxide **2** und **10** und die Sulfone **3** und **6** lassen sich IR-spektroskopisch am Auftreten von SO- bzw.  $\text{SO}_2$ -Valenzschwingungen (s. Tab. 2) unterscheiden. Die symmetrische  $\text{SO}_2$ -Valenzschwingung ist meist in eine Bandengruppe aufgespalten.

Die Oxydation des Schwefels im Benzisothiazol-System führt zu einer hypsochromen Verschiebung der längstwelligeren UV-Bande, wie ein Vergleich der Spektren von **1a**, **2a** und **3a** ergibt (Tab. 3). Die längstwellige Bande des Sulfons **3a** und auch des Sulfons **6a** sind typische  ${}^1L_b$ -Banden mit Schwingungsstruktur von Phenylderivaten.

Das Oxydationsprodukt **12a** zeigt in wäßrig-saurer Lösung (nach elektrophoretischen Untersuchungen ausreichend beständig zur Messung des UV-Spektrums) sowie nach Einstellung des Gleichgewichts  $\mathbf{12a} \rightleftharpoons \mathbf{14a}$  in methanolisch-saurer Lösung eine gute Übereinstimmung im Typ der UV-Spektren mit den Hydrochloriden **1a**·HCl

Tab. 1. Lage der NMR-Signale (60 MHz) der Verbindungen **2**, **3**, **6**, **9** und **10** (innerer Standard Tetramethylsilan,  $\tau = 10$ , Konzentration der Lösungen 3–8%; Aufnahmetemperatur 25°)

	R	Lösungs- mittel	$\tau$ -Werte		
			CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	NH; bzw. 4-H
<b>2a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CDCl <sub>3</sub>	8.82	6.52 <sup>a)</sup>	2.1
		CD <sub>3</sub> OD	8.65	6.36	—
<b>2a</b> ·HCl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	8.38	5.98 <sup>a)</sup>	0.1
		CD <sub>3</sub> OD	8.52	6.24	—
<b>2b</b> ·HCl	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	6.43 <sup>b)</sup>	—	0.2
<b>2c</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	8.83	6.12 <sup>c)</sup>	0.4
<b>3a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CD <sub>3</sub> OD	8.68	6.44	—
		CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub>	8.74	6.46 <sup>d)</sup>	0.6
		CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	8.46	6.10 <sup>d)</sup>	1.0
<b>3b</b>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	6.52 <sup>c)</sup>	—	1.0
<b>10a</b> (HCl)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CD <sub>3</sub> OD	8.48	5.84	—
		CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	8.32	5.63	0.3 (1 H) 1.0 (1 H)
<b>10b</b> (HCl)	CH <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub> OD	6.36	—	—
		CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	6.15	—	0.3 (1 H) 1.0 (1 H)
<b>6a</b> (HCl)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CD <sub>3</sub> OD	8.48	5.88	—
		CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	8.34	5.73	0.2 (1 H) 0.8 (1 H)
<b>6a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CDCl <sub>3</sub>	8.55	6.11	5.0 (1 H)
		CD <sub>3</sub> OD	8.58	6.13	—
<b>6b</b> (HCl)	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	6.35	—	0.3 (1 H) 1.0 (1 H)
<b>9a E-Form</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CDCl <sub>3</sub>	8.57	6.07	4-H: 0.90
		CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	8.32	5.67	4-H: 0.56
<b>9a Z-Form</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CDCl <sub>3</sub>	8.45	5.50; 5.60	4-H: 2.1
		CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	8.26	5.45; 5.49	4-H: 1.28
<b>9b E-Form</b>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	6.18	—	4-H: 0.60
<b>9b Z-Form</b>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	6.15	—	4-H: 1.25

a)  $J_{\text{NH},\text{CH}_2} = 5.5$  Hz.b)  $J_{\text{NH},\text{CH}_3} = 5.0$  Hz.c)  $J_{\text{NH},\text{CH}_2} = 6.0$  Hz.d)  $J_{\text{NH},\text{CH}_2} = 6.5$  Hz.e)  $J_{\text{NH},\text{CH}_3} = 5.5$  Hz.Tab. 2. Lage der SO- und SO<sub>2</sub>-IR-Valenzschwingungsbanden der Verbindungen **2**, **3**, **6**, **9**, **10** (KBr-Preßlinge)

	$\nu_{\text{SO}}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\nu_{\text{asSO}_2}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\nu_{\text{sSO}_2}$ (cm <sup>-1</sup> )
<b>2a</b>	1043, 1027	—	—
<b>2a</b> ·HCl	1090	—	—
<b>2b</b>	1033, 1022	—	—
<b>2b</b> ·HCl	1110	—	—
<b>2c</b>	1029	—	—
<b>3a</b>	—	1280	1155, 1122
<b>3b</b>	—	1276	1153, 1120
<b>10a</b> (HCl)	1115, 1133	—	—
<b>10b</b> (HCl)	1110, 1132	—	—
<b>6a</b> (HCl)	—	1354	1205
<b>6a</b>	—	1295	1189, 1177, 1164, 1156
<b>6b</b> (HCl)	—	1342	1188
<b>9a</b> <sup>a)</sup>	1096	—	—
<b>9b</b> <sup>a)</sup>	1099	—	—

a) E-Form.

Tab. 3. Lage und Intensität der UV-Absorptionsbanden.  
 Wellenlänge (nm), Logarithmus der molaren Extinktion

<b>1a</b>	Base <sup>a)</sup>	228 (4.12)	250 (3.75)	289 (3.40)	—	325 (3.81)
<b>1a</b>	Kation <sup>b)</sup>	233 (4.34)	248 <sup>c)</sup> (3.95)	—	324 (3.86)	334 <sup>c)</sup> (3.81)
<b>5a</b>	Kation <sup>b)</sup>	231 (4.30)	—	—	318 (3.72)	328 (3.70)
<b>2a</b>	Base <sup>a)</sup>	—	241 (4.00)	—	—	302 (3.40)
<b>3a</b>	— a)	236 (4.04)	—	277 <sup>a)</sup> (3.57)	—	—
<b>6a</b>	Base <sup>a)</sup>	229 (3.99)	—	286 <sup>a)</sup> (3.18)	—	—
<b>13a</b>	Base <sup>c)</sup>	—	240 <sup>c)</sup> (3.91)	271 (3.79)	—	325 (3.83)
<b>12a</b>	Kation <sup>b) f)</sup>	236 (4.28)	252 <sup>c)</sup> (4.00)	—	—	327 (3.87)
<b>14a</b>						
<b>12a</b>	Kation <sup>g)</sup>	235 (4.33)	252 <sup>c)</sup> (3.97)	—	—	329 (3.77)

<sup>a)</sup> Lösungsmittel Methanol.

<sup>b)</sup> Lösungsmittel Methanol/1*n* wäßrige HCl (9 : 1).

<sup>c)</sup> Inflexion.

<sup>d)</sup> Schwingungsstruktur.

<sup>e)</sup> Lösungsmittel Methanol/0.1*n* wäßrige NaOH (9 : 1).

<sup>f)</sup> Nach Einstellung des Gleichgewichtes  $12a \rightleftharpoons 14a$  in Methanol.

<sup>g)</sup> Lösungsmittel 0.1*n* wäßrige HCl.

und **5a**, wie für *N*-Oxydationsprodukte zu erwarten. Die Übereinstimmung mit **1a** bleibt auch nach dem Freisetzen von **13a** mit Alkali erhalten. Dies beweist für **12a**, **13a** und **14a** Benzisothiazol- bzw. Benzisothiazolium-Struktur.

**12a** und **14a** unterscheiden sich in der Lage der Resonanzstellen der NMR-Signale des Restes R (siehe Tab. 4). Im NMR-Spektrum von **12a** und **14a** in Trifluoressigsäure läßt sich das Signal je eines austauschbaren Protons nachweisen, während das Signal des zweiten austauschbaren Protons mit dem Signal der Tri-

 Tab. 4. Lage der NMR-Signale (60 MHz) der Verbindungen **12a** und **14a** (innerer Standard Tetramethylsilan,  $\tau = 10$ ; Konzentration der Lösungen 3–8%; Aufnahmetemperatur 25°)

Lösungsmittel		CH <sub>3</sub>	$\tau$ -Werte CH <sub>2</sub>	NH oder OH
<b>12a</b>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	8.42	5.85 <sup>a)</sup>	2.5 (1 H) <sup>b)</sup>
<b>12a</b>	CD <sub>3</sub> OD <sup>c)</sup>	8.57	6.02	—
<b>14a</b>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	8.29	5.57	–0.2 (1 H)
<b>14a</b>	CD <sub>3</sub> OD <sup>c)</sup>	8.45	5.71	—

<sup>a)</sup> Bei –10° Signalverbreiterung, Lösungsmittel CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H/CDCl<sub>3</sub> (3 : 1).

<sup>b)</sup> Bei –10°, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H/CDCl<sub>3</sub> (3 : 1).

<sup>c)</sup> Zusatz von ND<sub>3</sub> führt zur Base **13a**: CH<sub>3</sub>  $\tau$  8.65, CH<sub>2</sub> 6.20.

fluoressigsäure zusammenfällt. Bei tiefer Temperatur ist bei **12a** eine Verbreiterung des Methylensignals durch Spinkopplung mit dem benachbarten Aminproton zu erkennen. Unter gleichen Bedingungen wird das Spektrum von **14a** nicht verändert. Fügt man der methanolischen (Methanol-d<sub>4</sub>)Lösung des Gleichgewichtsgemisches  $12a \rightleftharpoons 14a$  Ammoniak zu, so wird eine spektroskopisch einheitliche Base freigesetzt. Die Reaktion  $12a \rightarrow 2a$ , die mit Ameisensäure-d<sub>2</sub> oder Trifluoressigsäure erfolgt, kann NMR-spektroskopisch verfolgt werden.

## Hochspannungselektrophoretische Untersuchungen

Zum raschen analytischen Nachweis der Einheitlichkeit und zur Prüfung der Stabilität der synthetisierten Verbindungen hat sich die Hochspannungselektrophorese auf Papier als besonders geeignet erwiesen. Sie wird in saurem Puffer, bei tiefer Temperatur und möglichst kurzen Laufzeiten ausgeführt. So können die zum Teil in Lösungen wenig stabilen Substanzen unzersetzt getrennt werden.

Die Verbindungen werden zur Elektrophorese auf mit Puffer getränkte Papierbögen in methanolischer oder wäßriger Lösung aufgetragen. Das Reaktionsvermögen einiger der untersuchten Verbindungen (z. B. **5a**, **10a**) äußert sich darin, daß in den Lösungen bei 20° mit fortschreitender Zeit Isomerisierungen oder Umsetzungen mit dem verwendeten Lösungsmittel erfolgen, die jedoch in dem stark sauren Puffer während der Laufzeit der Elektrophorese gestoppt werden.

In Tab. 5 sind die unter vergleichbaren Bedingungen (s. Beschreibung der Versuche) gemessenen Laufstrecken in Richtung Kathode der isomeren Substanzen **1a** und **5a** sowie ihrer Oxydations- und Folgeprodukte zusammengestellt.

Tab. 5. Hochspannungspapierlektrophorese unter vergleichbaren Bedingungen<sup>a)</sup>.  
Laufstrecke der Substanzen in Richtung Kathode

<b>1a</b>	8.3 cm	<b>8a</b>	9.7 cm
<b>2a</b>	2.1 cm	<b>9a</b>	— <sup>b)</sup>
<b>3a</b>	— <sup>b)</sup>	<b>10a</b>	10.7 cm
<b>4a</b>	— <sup>b)</sup>	<b>12a</b>	7.3 cm
<b>5a</b>	10.8 cm	<b>14a</b>	10.4 cm
<b>6a</b>	10.7 cm	<b>15a</b>	11.6 cm
<b>7a</b>	— <sup>b)</sup>		

<sup>a)</sup> Siehe Beschreibung der Versuche.

<sup>b)</sup> Bleibt am Start.

Die Komponenten der einzelnen Isomerenpaare **1a/5a**, **2a/10a**, **3a/6a** bzw. **12a/14a** werden elektrophoretisch einwandfrei getrennt. **5a**, **10a**, **6a** und **14a**, die sich vom 3-Imino-2-äthyl-1.2-benzisothiazolin (**5a**) ableiten, wandern rascher und sind daher stärkere Basen als die entsprechenden Isomeren **1a**, **2a**, **3a** und **12a**, die sich vom 3-Äthylamino-1.2-benzisothiazol (**1a**) ableiten. Die Hydrochloride von **1a** und **5a** liegen nur in frisch bereiteten methanolischen Lösungen in einheitlicher Form vor. Nach mehrstündigem Stehenlassen der Lösungen bei 20° entsteht sowohl aus dem Hydrochlorid von **1a** als auch **5a** infolge Isomerisierung das Gemisch beider Verbindungen. Wird **10a** in Methanol gelöst (20 mg/ccm) und unmittelbar darauf elektrophorisiert, so wird bereits neben **10a** das ringgeöffnete Produkt **8a** nachgewiesen. Läßt man die Lösung von **10a** bei 20° einen Tag stehen, wird **8a** praktisch quantitativ gebildet. Löst man **10a** in Äthanol, Propanol oder n-Butanol, entsteht entsprechend der Äthyl-, Propyl- bzw. Butylester der N-Äthyl-benzamidin-sulfinsäure-(2). Die Wanderungsgeschwindigkeit dieser Verbindungen nimmt in der Reihenfolge der Aufzählung ab; der n-Butylester (Laufstrecke 8.0 cm) kann also von dem Methylester **8a** (Laufstrecke 9.7 cm) elektrophoretisch einwandfrei getrennt werden. **10a** wird zur Elektrophorese vorzugsweise in wäßriger Lösung aufgetragen, da diese Substanz in Wasser beständiger als in Alkoholen ist. In der frisch bereiteten wäßrigen Lösung liegt

**10a** in reiner Form vor. Beim Stehenlassen bildet sich langsam **7a**; in ammoniakhaltigem Wasser erfolgt diese Ringöffnung jedoch spontan. Wird die Lösung von **7a** in verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbad eingedampft, so erfolgt Ringschluß zum Sulf-oxid **2a**.

**12a** liegt in der frisch bereiteten wäßrigen Lösung als elektrophoretisch einheitliche Verbindung vor, in methanolischer Lösung hingegen stellt sich rasch das Gleichgewicht mit **14a** ein. **2a**, **3a** und **6a** sind wesentlich stabiler, so daß die Bedingung entfällt, zum elektrophoretischen Nachweis ihrer Einheitlichkeit frisch bereitete Lösungen zu verwenden.

Versetzt man die methanolische Lösung von **5a** mit wäßrigem Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion, so wird infolge momentaner Umlagerung elektrophoretisch ausschließlich die Base **1a** erfaßt. Wird unter gleichen Bedingungen die frisch bereitete methanolische Lösung von **10a** (20 mg/ccm) durch Zusatz von wäßrigem Ammoniak alkalisch gestellt, so wird in Abhängigkeit von der Zeit die Base **2a** gebildet. Bis zu 3 Min. nach der Ammoniakzugabe läßt sich neben **2a** noch ein mit fortschreitender Zeit abnehmender Anteil der Base von **10a** elektrophoretisch nachweisen. Infolge der oben beschriebenen Ringöffnung von **10a** in Methanol bzw. wäßrigem Ammoniak wird zusätzlich intermediär die Bildung von **8a** und wenig **7a** nachgewiesen.

Zu den in alkoholischer Lösung instabilen Verbindungen gehört auch **9a**. Diese Substanz kann nur in der frisch bereiteten alkoholischen Lösung weitgehend frei von Folgeprodukten elektrophoretisch erfaßt werden. Eines dieser Folgeprodukte ist das Sulfon **6a**.

## Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden mit einem Spektrometer C-60 H der Fa. Jcol, die IR-Spektren mit einem Gerät der Fa. Brückl, München, und die UV-Spektren mit einem Spectronic 505 der Fa. Bausch und Lomb gemessen.

**3-Methylamino-1.2-benzisothiazol-1-oxid (2b)**: In die Lösung von 8.2 g (50 mMol) **3-Methylamino-1.2-benzisothiazol (1b)**<sup>9)</sup> in 50 ccm konz. Schwefelsäure werden unter Rühren langsam 6.0 g (60 mMol) Kaliumnitrat eingetragen. Die Temperatur wird durch gelegentliche Kühlung auf 40° gehalten. Anschließend wird noch 30 Min. nachgerührt, dann auf ~200 g Eis gegossen und die Mischung mit 10 n NaOH alkalisch gestellt; dabei fällt das Reaktionsprodukt kristallin aus. 4.3 g (47.5%), aus Äthanol farblose Prismen, Schmp. 186°.

$C_8H_8N_2OS$  (180.2) Ber. C 53.32 H 4.48 N 15.54 Gef. C 52.9 H 5.0 N 15.5

IR (KBr)<sup>14,15)</sup>: 3370 (breit), 3100, 3040, 1620, 1591, 1530, 1408, 1357, 1161, 1068, 1064, 1033, 1022, 993, 788, 757, 746, 665/cm.

**Hydrochlorid (2b·HCl)**: Farblose Prismen aus DMF/Äthanol, Schmp. 205° (Zers.).

IR (KBr)<sup>14,15)</sup>: 2850 (breit), 2655, 1678, 1591, 1420, 1340, 1263, 1142, 1110, 860, 778, 696, 660/cm.

<sup>14)</sup> Angegeben wurden die Wellenzahlen der stärksten Absorptionsbanden.

<sup>15)</sup> Die Spektren sollen in der Kartei „Dokumentation der Molekülspektroskopie“, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr., abgedruckt werden.

*3-Äthylamino-1.2-benzisothiazol-1-oxid (2a)*: Darstellung wie vorstehend beschrieben. Ausb. 42% (Rohprodukt), aus Methanol farblose Prismen, Schmp. 196°.

$C_9H_{10}N_2OS$  (194.3) Ber. C 55.63 H 5.19 N 14.42 Gef. C 55.0 H 5.4 N 14.9

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 3230, 3080, 1601, 1585, 1529, 1460, 1141, 1060, 1043, 1027, 909, 775, 754, 741, 660, 610/cm.

*Hydrochlorid (2a · HCl)*: Farblose Blättchen (Methanol), Schmp. 182°.

$C_9H_{11}N_2OS \cdot Cl$  (230.7) Ber. C 46.85 H 4.81 N 12.15 S 13.90  
Gef. C 46.6 H 4.8 N 11.9 S 13.9

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 2800 (breit), 1655, 1469, 1314, 1305, 1267, 1090, 776, 664/cm.

*3-Propylamino-1.2-benzisothiazol-1-oxid (2c)*: Darstellung wie bei **2b**. Aus Acetonitril farblose Prismen, Schmp. 116°, Kristallumwandlung oberhalb 60°.

$C_{10}H_{12}N_2OS$  (208.3) Ber. C 57.66 H 5.81 N 13.45 Gef. C 57.94 H 5.80 N 13.46

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 3230, 3080, 2960, 1604, 1584, 1528, 1460, 1029, 754, 740, 660/cm.

*3-Äthylamino-1.2-benzisothiazol-1.1-dioxid (3a)*

a) 10.0 g (56 mMol) *3-Äthylamino-1.2-benzisothiazol (1a)*<sup>9)</sup> in 50 ccm Eisessig werden 10 ccm *Wasserstoffperoxid* (30proz.) zugesetzt. Die Reaktion setzt langsam unter Erwärmung ein und steigert sich bis zum Aufsieden. Anschließend wird mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, unter Zusatz von Pd-Kohle zur Zerstörung des überschüssigen Peroxids bei Raumtemp. über Nacht gerührt, filtriert und im Exsikkator über Schwefelsäure eingedunstet. Das so erhaltene Kristallisat wird mit wenig Eisessig verrieben und die schwerlöslichen Anteile werden isoliert. 5.0 g (42%). (Aus dem Filtrat wird **4a** gewonnen.) Aus Äthanol farblose Blättchen, Schmp. 283° (Lit.<sup>3)</sup>: 286°).

$C_9H_{10}N_2O_2S$  (210.3) Ber. C 51.40 H 4.79 N 13.32 Gef. C 51.10 H 4.37 N 13.30

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 3345, 1624, 1594, 1464, 1280, 1155, 1122, 943, 773, 744, 629, 609/cm.

b) 5.0 g (23 mMol) *3-Äthylamino-1.2-benzisothiazol-hydrochlorid (1a · HCl)*<sup>9)</sup> werden in einer Mischung von 30 ccm Eisessig und 10 ccm Wasser gelöst. Bei Raumtemperatur werden 7.5 ccm 30proz. *Wasserstoffperoxid* zugesetzt. Mit fortschreitender Zeit bilden sich nadelartige Kristalle, die nach eintägigem Stehenlassen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet werden. Ausb. 1.2 g (24%), Schmp. 283°, identisch mit dem nach a) hergestellten Produkt.

*N-Äthyl-benzamidin-sulfonsäure-(2) (4a)*: Das Eisessig-Filtrat der nach a) hergestellten Verbindung **3a** wird i. Vak. eingedampft und das kristalline Produkt zweimal aus Wasser umkristallisiert. 2.5 g (18%) farblose Quader, Schmp. 152° (sintert). Die Verbindung enthält 1 Mol Kristallwasser.

$C_9H_{12}N_2O_3S \cdot H_2O$  (246.3) Ber. C 43.89 H 5.37 N 11.38 S 13.02  $1H_2O$  7.32  
Gef. C 43.40 H 5.59 N 11.54 S 12.95  $H_2O$  6.59

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 3590, 3470, 3120, 1690, 1630, 1202, 1160, 1143, 1120, 1085, 1023, 775, 728, 615/cm.

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS): CH<sub>3</sub> τ 8.80 (t); CH<sub>2</sub> 6.68 (Quartett) ( $J_{NH,CH_2}$  = 6.0 Hz); =NH, SO<sub>3</sub>H 1.18 (s) und 0.90 (s); NH 0.60 (t).

*3-Methylamino-1.2-benzisothiazol-1.1-dioxid (3b)*

a) Darstellung wie bei **3a**, a). Ausb. 12% farblose Blättchen aus Methanol, Schmp. 296° (Lit.<sup>3)</sup>: 303°).

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 3360, 1632, 1597, 1407, 1348, 1276, 1153, 1120, 925, 774, 744, 626, 610/cm.

b) Zu 5.0 g (30.5 mMol) **1b** in 30 ccm Eisessig werden 10 ccm konz. *Chlorwasserstoffsäure* zugesetzt. Es fällt zunächst **1b**·HCl als dicker Brei aus. Anschließend werden 10 ccm *Wasserstoffperoxid* (30proz.) zugegeben. Unter Erwärmung entsteht nach wenigen Minuten eine klare Lösung. Die Temp. wird durch gelegentliche Kühlung auf 50–60° gehalten. Nach Abklingen der Reaktion bleibt die Mischung über Nacht bei Raumtemp. zur Kristallisation stehen. 2.2 g (37%) **3b**, Schmp. 296°.

$C_8H_8N_2O_2S$  (196.2) Ber. C 48.97 H 4.11 N 14.28 Gef. C 48.62 H 4.12 N 14.42

Auf Grund des IR-Spektrums identisch mit der nach a) hergestellten Verbindung.

*N-Methyl-benzamidin-sulfonsäure*-(2) (**4b**): Die Eisessig-Mutterlauge der nach a) hergestellten Verbindung **3b** wird i. Vak. eingedampft, der erhaltene Sirup mit Acetonitril versetzt und zur Kristallisation gestellt. Ausb. 71 %, aus Eisessig unter Zusatz von sehr wenig Wasser farblose Prismen, Schmp. 291°. Die Verbindung kristallisiert mit 1 Mol Essigsäure.

$C_8H_{10}N_2O_3S \cdot CH_3CO_2H$  (274.3) Ber. C 43.78 H 5.14 N 10.21 S 11.69

Gef. C 44.02 H 5.01 N 10.34 S 12.14

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 3140 (breit), 1710, 1682, 1641, 1246, 1239, 1170, 1080, 1016, 787, 619, 606/cm.

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS): CH<sub>3</sub> τ 7.08 (d) ( $J_{NH,CH_3} = 4.0$  Hz); =NH, SO<sub>3</sub>H 1.1 (s) und 0.8 (s); NH 0.5 (t).

*3-Chlorimino-2-äthyl-1.2-benzisothiazolin-1-oxid* (**9a**): 40.0 g (0.186 Mol) *3-Imino-2-äthyl-1.2-benzisothiazolin-hydrochlorid* (**5a**)<sup>1)</sup> werden in 400 ccm Wasser gelöst, und bei Raumtemp. wird unter Rühren ~2 Stdn. *Chlor* eingeleitet (Einleitungsgeschwindigkeit: Blasen nicht mehr zählbar, aber einzeln sichtbar). Nach wenigen Min. trübt sich die Lösung, und es fällt ein Öl aus, das anschließend kristallisiert. Das Rohprodukt wird abgesaugt und sofort im Vakuumexsikkator über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet, 29.5 g. Zur Reinigung wird in 250 ccm absol. Benzol kalt gelöst, das Unlösliche (**3a**) abgetrennt und die Benzol-Lösung i. Vak. eingedampft. 25.0 g (58.5%) **9a**, aus Ligroin farblose Prismen, Schmp. 90–91°.

$C_9H_9ClN_2OS$  (228.7) Ber. C 47.26 H 3.97 Cl 15.50 N 12.25 S 14.02

Gef. C 47.28 H 4.08 Cl 15.22 N 12.48 S 13.84

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 1580, 1447, 1335, 1300, 1256, 1096, 1083, 771, 744, 643/cm.

*3-Chlorimino-2-methyl-1.2-benzisothiazolin-1-oxid* (**9b**): Darstellung wie vorstehend. Ausb. 31 % farblose Prismen aus Benzol, Schmp. 122°.

$C_8H_7ClN_2OS$  (214.7) Ber. C 44.75 H 3.29 N 13.05 Gef. C 44.7 H 3.5 N 13.0

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 1587, 1460, 1334, 1315, 1200, 1135, 1099, 1005, 995, 878, 778, 743, 733, 645/cm.

#### *3-Imino-2-äthyl-1.2-benzisothiazolin-1-oxid-hydrochlorid* (**10a**)

a) Zu 11.4 g (50 mMol) **9a** in 400 ccm absol. Äther werden 6.6 g (60 mMol) *Thiophenol* in 60 ccm absol. Äther gegeben, wobei sich die Mischung leicht trübt. Anschließend werden 15 g (0.25 Mol) absol. Isopropylalkohol zugesetzt. Die Reaktion beginnt sofort unter deutlicher Temperatursteigerung, und das Reaktionsprodukt kristallisiert aus. Nach 1 Stde. wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet. Das erhaltene Produkt ist analyserein. 4.8 g (41.5%) farblose Prismen, Schmp. 166°, nicht umkristallisierbar.

$C_9H_{11}N_2OS \cdot Cl$  (230.7) Ber. C 46.85 H 4.81 N 12.15 Gef. C 47.4 H 5.1 N 11.6

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 2870 (breit), 1702, 1618, 1585, 1485, 1425, 1133, 1115, 1001, 812, 776, 750, 660/cm.

b) 5.0 g (21.8 mMol) **9a** werden in 50 ccm absol.  $\text{CCl}_4$  gelöst und bei  $10^\circ$  15 Min. *Chlorwasserstoff* eingeleitet. Das Reaktionsprodukt kristallisiert sofort aus. Es wird abgesaugt, mit Tetrachlorkohlenstoff und Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. 6.4 g. Die Verbindung enthält noch  $\text{CCl}_4$ , welches durch 4tägiges Trocknen i. Vak. bei  $60^\circ$  weitgehend entfernt werden kann. 5.0 g (99%), Schmp.  $166^\circ$ . Auf Grund des IR-Spektrums identisch mit der nach a) hergestellten Substanz.

*3-Imino-2-methyl-1.2-benzisothiazolin-1-oxid-hydrochlorid (10b)*

a) 1.0 g (4.6 mMol) **9b** in 75 ccm absol. Äther werden 0.55 g (5.0 mMol) *Thiophenol* in 1.5 g (25 mMol) absol. Isopropylalkohol zugesetzt. Die Mischung wird 1 Stde. bei Raumtemperatur aufbewahrt, dann das ausgefallene Kristallisat isoliert. 0.40 g (40%) farblose Prismen, Schmp.  $206^\circ$  (Zers.). Das Produkt kann nicht umkristallisiert werden.



IR<sup>14,15</sup> (KBr): 2820 (breit), 1688, 1618, 1586, 1489, 1400, 1132, 1110, 975, 964, 834, 820, 779, 749, 656/cm.

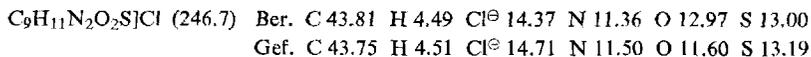
Durch Umkristallisation aus DMF/Äthanol erhält man **2b**·HCl, farblose Prismen, Schmp.  $205^\circ$  (Zers.). Übereinstimmendes IR-Spektrum mit dem authentischen Produkt.

b) 2.2 g (10 mMol) **9b** werden in 120 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und bei  $15^\circ$  *Chlorwasserstoff* eingeleitet (~15 Min.). Das ausfallende Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und 18 Stdn. i. Vak. bei  $50^\circ$  getrocknet. Ausb. 1.85 g (85%) **10b**, Schmp.  $206^\circ$  (Zers.). Identisch mit dem nach a) hergestellten Produkt.

*3-Imino-2-äthyl-1.2-benzisothiazolin-1.1-dioxid-hydrochlorid (6a)*

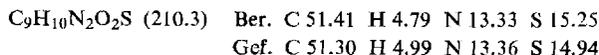
a) Die Suspension von 22.9 g (0.10 Mol) **9a** in 100 ccm absol. *Isopropylalkohol* wird unter Rühren zum Sieden erhitzt. Die zunächst entstehende klare Lösung scheidet nach wenigen Min. Kristalle ab. Es wird 15 Min. unter Rückfluß gekocht, dann abgekühlt und abgesaugt. 13.6 g (55%) analysenreine farblose Prismen, Schmp.  $225^\circ$  (Zers., Subl.).

b) Zu 5.0 g (23.2 mMol) **5a** in 10 ccm Wasser gießt man bei Raumtemp. unter Rühren eine Lösung von 5 g *Kaliumdichromat* in 100 ccm 55proz. *Schwefelsäure*. Die Lösung wird sofort grün und scheidet einen gelben Niederschlag aus, der unmittelbar nach seiner Bildung abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser gewaschen wird. Die gelben Kristalle werden mit 10 ccm 12proz. *Ammoniak* übergossen und die freigesetzte Base mit Äther ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Äthers i. Vak. wird der Rückstand in 80 ccm Aceton aufgenommen und die heiße Lösung nach Filtrieren mit 1 ccm konz. *Salzsäure* versetzt. Nach dem Erkalten werden 1.47 g (25.6%) **6a** in Form farbloser Kristalle gewonnen. Schmp.  $225^\circ$  (Zers., Subl.).



IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 2780 (breit), 1655, 1487, 1465, 1427, 1354, 1205, 1141, 1005, 940, 852, 775, 744, 738, 660/cm.

*Freisetzung der Base* (entspr. **6a**): Aus der wäßrigen Lösung des *Hydrochlorids* **6a** durch tropfenweise Zugabe von *Ammoniak*. Farblose Nadelchen, Schmp.  $105^\circ$ .



IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 3310, 1654, 1346, 1318, 1295, 1189, 1177, 1164, 1156, 1123, 992, 761, 644, 605/cm.

*3-Imino-2-methyl-1.2-benzisothiazolin-1.1-dioxid-hydrochlorid (6b)*: Darstellung aus **9b** wie vorstehend unter a) beschrieben. Ausb. 46%. Aus DMF/Äthanol farblose, kleine Nadelchen, Schmp. 221° (Zers., Subl.).

$C_8H_9N_2O_2S_2Cl$  (232.7) Ber. C 41.29 H 3.90  $Cl^\ominus$  15.24 N 12.04

Gef. C 41.62 H 3.80  $Cl^\ominus$  13.75 N 12.27

IR (KBr)<sup>14,15</sup>): 2780 (breit), 1658, 1595, 1486, 1342, 1188, 1140, 1125, 973, 842, 745, 740, 658/cm.

*N-Äthyl-benzamidin-sulfinsäure-(2)-methylester-naphthalin-disulfonat-(1.5) (8a · C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S)*: Die Suspension von 2.0 g **2a** in 10 ccm absol. Methanol wird zum Sieden erhitzt. Nach wenigen Min. entsteht eine klare Lösung, die anschließend abgekühlt und mit einer Lösung von 1.0 g *Naphthalin-disulfonsäure-(1.5)* in 5 ccm Aceton versetzt wird. Nach dem Anreiben kristallisiert das *Naphthalindisulfonat* aus. 1.2 g (37.5%), farblose Quader, Schmp. 194° (Zers.).

$C_{10}H_{15}N_2O_2S_2C_5H_3O_3S$  (370.4) Ber. C 48.64 H 4.90 N 7.56 Gef. C 50.0 H 5.2 N 7.3

IR (KBr)<sup>14,15</sup>): 3070 (breit), 1683, 1634, 1245, 1225, 1178, 1145, 1128, 1025, 962, 611/cm.

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, TMS): CH<sub>3</sub> τ 8.56 (t); CH<sub>2</sub> 6.35 (Quartett); OCH<sub>3</sub> 6.23 (s).

*N-Äthyl-benzamidin-sulfinsäure-(2)-methylester-hydrochlorid (8a · HCl)*: 0.2 g **10a** in 10 ccm absol. Methanol läßt man 24 Stdn. bei Raumtemp. stehen, anschließend wird im Rotationsverdampfer bei 20° das Lösungsmittel abgezogen. Der an der Luft unbeständige Rückstand ist NMR-spektroskopisch reines **8a · HCl**.

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, TMS): CH<sub>3</sub> τ 8.47 (t); CH<sub>2</sub> 6.25 (Quartett); SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 6.15 (s).

*Umwandlung von 10b in N-Methyl-benzamidin-d<sub>2</sub>-sulfinsäure-(2)-methylester-d<sub>3</sub>-deuteriochlorid (8b · DCl)*: Beim Stehenlassen von 20 mg **10b** in 1 ccm *Methanol-d<sub>4</sub>* bei Raumtemp. bildet sich quantitativ **8b · DCl**, das sich NMR-spektroskopisch nachweisen läßt. Der halbe Umsatz erfolgt bei Raumtemp. in etwa 10 Min.

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz; CD<sub>3</sub>OD, TMS): NCH<sub>3</sub> τ 6.87 (s), Aromatenprotonen 2.0–2.4 (4H).

*Umwandlung von 10a in N-Äthyl-benzamidin-d<sub>2</sub>-sulfinsäure-(2)-d<sub>1</sub> (7a)*: Beim Stehenlassen von 50 mg **10a** in 1 ccm *D<sub>2</sub>O* bei Raumtemp. bildet sich quantitativ **7a**, das sich NMR-spektroskopisch nachweisen läßt. Der halbe Umsatz erfolgt bei Raumtemp. in etwa 15 Stdn.

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, D<sub>2</sub>O, Standard 3-Trimethylsilyl-propansulfonsäure): CH<sub>3</sub> τ 8.61 (t); CH<sub>2</sub> 6.45 (Quartett); Aromatenprotonen 2.32 (2 H) und 2.08 (2 H).

*3-Äthylamino-1.2-benzisothiazol-2-oxid-hydrochlorid (12a)*: 42.0 g (0.6 Mol) *Hydroxylaminhydrochlorid* (feingepulvert) werden heiß in 1.05 l Äthanol gelöst, die Lösung auf Raumtemp. gekühlt und dann 32.5 g (0.60 Mol) *Natriummethylat* zugegeben. Es wird 15 Min. nachgerührt und darauf bei 5–10° 70.5 g (0.30 Mol) **11a**<sup>9)</sup> (feingepulvert) portionsweise eingetragen. Zur Vervollständigung der Reaktion wird 1.5 Stdn. bei Raumtemp. nachgerührt, dann der Niederschlag abgesaugt (~60 g) und in 250 ccm Wasser suspendiert. Nach Zusatz von 20 g *Natriumacetat* geht das Produkt weitgehend in Lösung. Die Lösung wird mit Äther extrahiert (der Äther-Extrakt enthält geringe Mengen **1a** und wird verworfen) und die wäßrige Phase sofort mit konz. *Chlorwasserstoffsäure* angesäuert. Das *Hydrochlorid* fällt als Kristallbrei aus. 17 g (24.5%) farblose Prismen, Schmp. 157° (Zers.).

$C_9H_{11}N_2OS_2Cl$  (230.7) Ber. C 46.85 H 4.81  $Cl^\ominus$  15.37 N 12.15

Gef. C 47.18 H 4.92  $Cl^\ominus$  15.22 N 11.70

IR (KBr)<sup>14,15</sup>): 3200, 3150, 3090, 3050, 3000, 2460 (breit), 1640, 1443, 1317, 1101, 1068, 768, 731, 640/cm.

*3-Oximino-2-äthyl-1.2-benzisothiazolin-hydrochlorid (14a)*: Die Suspension von 5.0 g **12a** in 100 ccm absol. Methanol wird 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wird heiß abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingedampft, der erhaltene Rückstand mit Chloroform verrieben und das Kristallisat isoliert. 15 g (30%) **14a**, die noch etwa 15% der isomeren Verbindung **12a** enthalten. Farblose Prismen, Schmp. 155° (Zers.).

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 2800 (breit), 1610, 1592, 1446, 1434, 1316, 1038, 772, 733, 639/cm.

*3-Methylamino-1.2-benzisothiazol-2-oxid-hydrochlorid (12b)*: Darstellung wie bei **12a**. Ausb. 10.5% farblose Nadelchen, Schmp. 176° (Zers.).

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>OSJCl (216.7) Ber. C 44.34 H 4.19 N 12.93 Gef. C 44.25 H 4.34 N 11.55

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 3200, 2600, 2540 (breit), 1647, 1599, 1445, 1317, 1095, 767, 730, 640/cm.

*3-Propylamino-1.2-benzisothiazol-2-oxid-hydrochlorid (12c)*: Darstellung wie bei **12a**. Ausb. 15% **12c**, farblose Prismen, Schmp. 147° (Zers.).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OSJCl (244.7) Ber. C 49.08 H 5.36 Cl<sup>⊖</sup> 14.49 N 11.45

Gef. C 49.54 H 5.42 Cl<sup>⊖</sup> 14.61 N 11.61

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 3190, 2965, 2500 (breit), 1632, 1450, 1440, 1318, 1087, 767, 730, 640/cm.

*Reaktion von 12a mit Ameisensäure*: Die Suspension von 11.5 g (50 mMol) **12a** in 25 ccm Ameisensäure wird langsam unter Rühren erwärmt. Bei etwa 40° setzt eine exotherme Reaktion ein. Die klare Lösung wird abgekühlt, mit 25 ccm Äther versetzt und das ausfallende Kristallisat isoliert. 9.5 g (82.5%) **2a**·HCl, Schmp. 182°.

Nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit der aus **2a** und Chlorwasserstoffsäure hergestellten Verbindung.

*Reaktion von 12a mit Phosphortrichlorid*: 2.73 g (11.8 mMol) **12a** werden in 15 ccm Chloroform suspendiert und 2.74 g (20 mMol) Phosphortrichlorid zugetropft. Unter heftiger exothermer Reaktion entsteht eine klare Lösung. Nach dem Abkühlen kristallisieren 1.3 g (51%) **1a**·HCl, farblose Prismen, Schmp. 172° (Lit.<sup>9</sup>): 171°. Übereinstimmendes IR-Spektrum mit der authent. Substanz.

*Zersetzung der Base 13a zu Diphenyldisulfid-dicarbonensäure-(2.2')-bis-[äthylamid-oxim] (15a)*: 4.9 g (21.1 mMol) **12a** werden in 30 ccm Wasser suspendiert und 21.1 ccm 1*n* NaOH zugegeben. Die entstehende klare Lösung wird mit Äther extrahiert und der Auszug verworfen. Nach wenigen Min. trübt sich die wäßrige Phase, und es setzt sich im Laufe von 1–2 Stdn. ein schweres Kristallpulver am Boden ab. 0.50 g (12%) **15a**, aus Acetonitril farblose Blättchen, Schmp. 156° (Zers.).

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (390.5) Ber. C 55.36 H 5.68 N 14.35 S 16.42

Gef. C 54.9 H 5.4 N 14.2 S 16.70

IR (KBr)<sup>14,15</sup>: 1640, 1480, 1435, 1151, 935, 903, 771, 761, 754/cm.

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, TMS): CH<sub>3</sub> τ 8.67 (t); CH<sub>2</sub> 6.63 (Quartett); 4 H austauschbar.

#### *Hochspannungspapierэлектроphorese*

Apparatur: Pherograph Original Frankfurt der Fa. Hormuth, Wiesloch.

Papier: Schleicher & Schüll 2043 b Mgl.

Puffer: Eisessig/Ameisensäure/Wasser (3 : 1 : 16).

Laufzeit: 45 Min. bei ca. 40 V/cm.

Je 0.01 ccm der stets frisch bereiteten Lösungen der Substanzen (10–20 mg/ccm Lösungsmittel) wurden eingesetzt. Auf 32 cm breiten Papierbögen wurden bis zu 6 Substanzproben

nebeneinander strichförmig aufgetragen und elektrophoresiert. Als Lösungsmittel diente Methanol für die Verbindungen **1a**, **2a**, **3a**, **5a**, **6a**, **7a**, **8a**, **9a**, **15a** und Wasser für die Substanzen **4a**, **10a**, **12a**, **14a**.

Mit Ausnahme von **3a** wurde die elektrophoretische Lage der untersuchten Verbindungen durch Anfärbung bestimmt. Hierbei wurden die an der Luft getrockneten Papierbögen mit Äthanol/Aceton (1 : 1) besprüht, noch in feuchtem Zustand in einem Chromatographietank der Einwirkung von Chlorgas ausgesetzt und nach kurzer Trockenzeit an der Luft mit einem Gemisch von 5 Teilen wäßriger gesättigter Benzidinlösung in 2% Essigsäure und 1 Teil *m*/20 Kaliumjodidlösung als Sprühreagenz angefärbt. Zum Nachweis von **3a** wurden die getrockneten Papierbögen zerschnitten, die einzelnen Papierstreifen mit Methanol eluiert und die Eluate UV-spektroskopisch analysiert.

[191/70]

---