

Experimenteller Teil

Bestimmung der Hydrolyserate: Spektralphotometer PMQ 3 (Zeiss), 298,5 nm; konst. Temp. 20°; konst. Ionenstärke 1,0 (KCl). Es wurden rein wässrige Lösungen verwendet, um mögliche Beeinträchtigungen der Hydrolyse durch Alkohol-Wasser Mischungen zu umgehen (vergl. ¹¹⁾). Die Acetylsalicylsäure wurde dazu durch Umfällen sehr fein in Wasser suspendiert. Die eingesetzten Mengen lagen bei $1,43 \times 10^{-3}$ mol.

Literatur

- 1 Teil der geplanten Dissertation D. W. Chang, Bonn.
- 2 C.A. Kelly, J. Pharm. Sci. 59, 1053 (1970).
- 3 A.R. Fersht und A.J. Kirby, J. Am. Chem. Soc. 89, 4853 (1967).
- 4 A.R. Fersht und A.J. Kirby, *ibid.*, 4857.
- 5 A. Lasslo, R.P. Quintana, R.W. Johnson und E.F. Burkhard, Pharm. Acta Helv. 56, 106 (1981).
- 6 D.M.E. Reuben und T.C. Bruice, J. Am. Chem. Soc. 98, 114 (1976).
- 7 L.J. Edwards, Trans. Faraday Soc. 46, 723 (1950).
- 8 s. Lit. 6.
- 9 P. P. Mager, H. Mager und A. Barth, Sci. Pharm. 47, 265 (1979).
- 10 J. C. Dearden und E. George, Pharm. Acta Helv. 54, 347 (1979).
- 11 s. Lit. 2.

[KPh 311]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 964–967 (1984)

Umsetzungen mit 3-Thioxobenzisothiazolin-1,1-dioxid (Thiosaccharin)

Reactions with 3-Thioxobenzisothiazoline 1,1-Dioxide (Thiosaccharine)

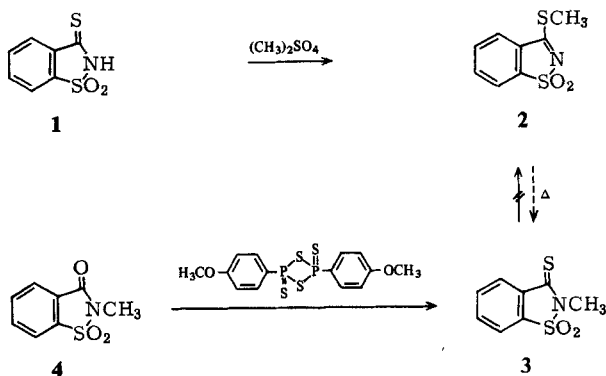
Bernard Unterhalt*, Fritz Brunisch und Jochen Schwieger

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg, und
Hittorfstr. 58/62, D-4400 Münster⁺⁾
Eingegangen am 8. Juni 1984

3-Thioxobenzisothiazolin-1,1-dioxid (Thiosaccharin) (**1**) wird durch Erhitzen von Saccharin mit Tetraphosphordekasulfid dargestellt¹⁾. Beim Behandeln von **1** mit Schwefelsäuredimethylester in Benzol fällt 3-Methylthiobenzisothiazol-1,1-dioxid (**2**) an¹⁾. 2-Methyl-3-thioxobenzisothiazolin-1,1-dioxid (**3**) erhält man am besten durch Schwefelung von N-Methylsaccharin (**4**) mit 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-2,4-dithiooxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan (Lawesson's Reagens)²⁾ in siedendem Toluol.

⁺⁾ Neue Anschrift

Beim Erhitzen von **1** bis zur beginnenden Dunkelfärbung konnten wir geringe Anteile von **3** durch einen gelben Fleck im DC sowie $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch ($-\text{S-CH}_3$: $\delta = 2,78 \text{ ppm} \rightarrow >\text{N-CH}_3$: $\delta = 3,55 \text{ ppm}$) nachweisen, so daß auch in diesem Fall eine allerdings unerhebliche Methylgruppenwanderung erfolgt sein muß³⁾.

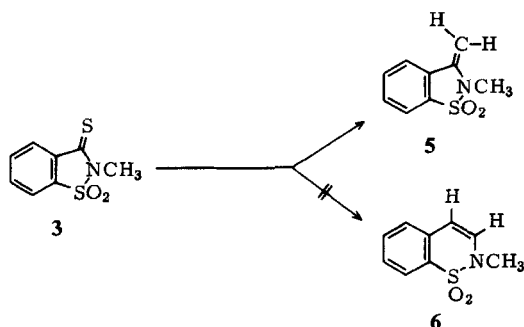


Besonderes Interesse beanspruchte die Umsetzung von **1** mit überschüssigem Diazomethan in Diethylether bzw. in Diethylether/Methanol. Während in dem Lösungsmittelgemisch ausschließlich **2** gebildet wurde, waren nach 12 h Umsetzung in Diethylether im DC neben **2** mindestens zwei weitere unbekannte Substanzen, aber nicht 2-Methyl-3-thioxobenzisothiazolin-1,1-dioxid (**3**) zu erkennen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erschienen zusätzliche schwache Signale bei $\delta = 3,17$ (s) und 4,48 sowie 5,00 ppm (2d, $J = 3 \text{ Hz}$).

Unterbrachen wir die Reaktion nach etwa 2 h, so waren **2** und **3** neben einer unbekannten Verbindung, der die überzähligen Peaks im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zuzuordnen sind, sicher zu bestimmen, so daß offenbar zunächst entstandenes **3** im Verlauf der Umsetzung verbraucht wurde. Folglich erhielten wir bei noch kürzerer Reaktionszeit der Ansätze (5 min) nur ein Gemisch von **2** und **3**.

Um den Befund abzuklären, daß auf Kosten von **3** weitere Produkte gebildet werden, setzten wir **3** direkt mit Diazomethan um. Das anfallende Rohprodukt zeigte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) 2 Singulets bei $\delta = 3,17$ und 3,28 ppm – das letzte ist N-Methylsaccharin (**4**) zuzuordnen – und ein AB-System ($\delta = 4,48$ sowie 5,00 ppm, $J = 3 \text{ Hz}$) neben den Aromatenprotonen bei $\delta = 7,8 \text{ ppm}$. Diese Daten entsprechen den schon in den ersten Versuchen gefundenen Werten und passen auf 2-Methyl-3-methylenbenzisothiazolin-1,1-dioxid (**5**), dessen zum Phenylring *cis*-ständiger Methylenwasserstoff im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei niedrigerer Feldstärke zur Resonanz kommen sollte. Eine Ringerweiterung zu **6** ist wegen der kleinen Kopplungskonstanten von $J = 3 \text{ Hz}$ und insbesondere aufgrund des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums, das für den Methylenkohlenstoff ein in der Mittellinie leicht aufgespaltenes Triplett (etwa 2 Hz) bei $\delta = 84,6 \text{ ppm}$ ($J = 163 \text{ Hz}$) ergibt, auszuschließen.

Es gelang zunächst nicht, **5** von mitentstandenen N-Methylsaccharin (**4**) zu trennen. Bei anschließenden Umsetzungen in starker Verdünnung (1,0 g **3** in 400 ml trockenem Diethylether) sowie unter Stickstoffbegasung und Lichtausschluß mit ständiger dc



Kontrolle wurde die Bildung von **4** weitgehend unterdrückt und **5** nach präp. DC als kristalline Substanz isoliert.

Literaturbekannt ist die Umsetzung von Thioketonen mit Diazoalkanen^{4,5)}. Als Zwischenstufen werden Thiirane gebildet, die unter Verlust des Schwefels zu Alkenen abreagieren können. Ein derartiger Mechanismus ist auch für den o.a. Reaktionsablauf (**3** → **5**) zu diskutieren.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian T 60 und XL 100, Bruker WH 90 (TMS int. Stand., 40°); MS: Finnigan MAT 44 S (70 eV); Schmp.: n. Kofler; Elementaranalysen: Perkin Elmer 240; DC: Kieselgel-Fertigplatten 60 F 254 „Merck“, DC-Alufolien „Merck“ sowie selbstbeschichtete (20 cm x 40 cm) Platten (Kieselgel 60 PF₂₅₄, 2 mm); Fließmittel: Cyclohexan/Trichlormethan/Essigester = 5:4:1.

2-Methyl-3-thioxobenzisothiazolin-1,1-dioxid (**3**)

9,8 g **4** werden mit 10,1 g Lawesson's Reagens in 100 ml Toluol 8 h rückflußerhitzt. Beim Einengen der Lösung fallen gelbe Kristalle aus, die aus Ethanol umkristallisiert werden. Schmp.: 170–172° (Schmp.: 171,5–173°)¹⁾; Ausb.: 7,5 g (71 % d. Th.); ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 3,55 (s), 8,0 (m).

2-Methyl-3-methylenbenzisothiazolin-1,1-dioxid (**5**)

1,0 g **3** wird in einem lichtgeschützten Dreihalskolben mit Gaseinleitungsrohr, Thermometer und Tropftrichter in 400 ml wasserfreiem Diethylether gelöst und bei 0–2° mindestens 30 min mit trockenem Stickstoff begast. Unter Rühren tropft man 50 ml ether. Diazomethan-Lsg. hinzu und kontrolliert den Reaktionsablauf dc. Die Reaktion ist nach etwa 8–10 h beendet. Man zerstört überschüssiges Diazomethan mit 10proz. Essigsäure, neutralisiert evtl. mit festem Natriumhydrogencarbonat, filtriert und engt ein. Der Rückstand wird in trockenem Trichlormethan gelöst und durch präp. DC gereinigt. Schmp.: 138–140° (Ethanol), Ausb.: 0,3 g (33 % d. Th.). C₉H₉NO₂S (195,3) Ber.: C 55,3 H 4,65 N 7,2; Gef.: C 55,2 H 4,72 N 7,2. ¹³C-NMR(CDCl₃): δ(ppm) = 25,7 (qu., J = 141 Hz, -N-CH₃), 84,6 (tr., J = 163 Hz, =CH₂), 120,9; 121,3; 130,3; 132,0; 132,9; 133,0; 138,7. MS: m/e 195 (70 %, M⁺), 130 (100 %), 116 (8 %), 103 (20 %), 90 (22 %), 77 (13 %), 63 (15 %), 51 (18 %).

Literatur

- 1 J.R. Meadow und J.C. Cavagnol, J. Org. Chem. 16, 1582 (1951).
- 2 S. Scheibye, B.S. Pedersen und S.O. Lawesson, Bull. Soc. Chim. Belg. 87, 229 (1978); C.A. 89, 108050 (1978); s. auch S. Scheibye, A.A. El-Barbary, S.O. Lawesson, H. Fritz und G. Rihs, Tetrahedron 38, 3753 (1982).
- 3 B. Unterhalt und F. Brunisch, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 807 (1984).
- 4 C.E. Diebert, J. Org. Chem. 35, 1501 (1970).
- 5 R. Huisgen und L. Xingya, Heterocycles 20, 2363 (1983).

[KPh 312]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 967-969 (1984)

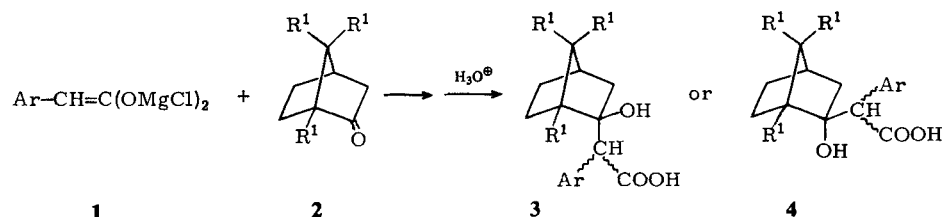
Synthesis of Stereoisomeric Bornane and Norbornane Derivatives with Spasmolytic Activity

Synthese stereoisomerer Bornan- und Norbornanderivate mit spasmolytischer Wirkung

Vassil Vassilev, Russi Marev⁺⁾ und Blagoy Blagoev*

Institute of Organic Chemistry, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia 1113, Bulgaria; ⁺⁾ Higher Institute of Medicine, Pleven 5800, Bulgaria
Eingegangen am 12. Juni 1984

In previous studies^{1,2)} we found that the addition of *Ivanov* magnesium reagents **1** to camphor and norcamphor occurred either in the *endo* **3** or *exo* **4** position, depending on the experimental conditions.



By means of ¹³C NMR spectroscopy the absolute configurations of the β-hydroxy acids **3** and **4** were determined³⁾.

Since it is well known that dialkylaminoesters of β-hydroxyacids possess biological activity^{4,5,6)} the esters of **3** and **4** with 2-N,N-dialkylaminoethanol were synthesized according to the following scheme⁶⁾: