

Notizen

[1,2,(3)4]-Eliminierungen und [1,1,(2)3]-Substitutionen bei einem bicyclischen β -Lacton-dithioacetal

Gerd Kaupp

Fachbereich Chemie – Organische Chemie – der Universität Oldenburg,
Postfach 2503, D-2900 Oldenburg

Eingegangen am 20. Dezember 1984

[1,2,(3)4]-Eliminations and [1,1,(2)3]-Substitutions of a Bicyclic β -Lactone Dithioacetal

Photolytic, thermal, and acid-catalyzed [1,2,(3)4]-eliminations of methanethiol from the benzobicyclic β -lactone dithioacetal **1** to form the benzothiazole derivatives **4** and **5** are investigated. Competing reactions are [1,1,(2)3]-substitutions, which ultimately yield 2-benzylbenzothiazole (**6**) and benzaldehyde. Intermediate **7** is isolated upon careful hydrolysis. These reactions are compared to [2,1,3]-eliminations from the 1,5-benzothiazepine **9** and to its [1,3/3,1]-rearrangement to give **10**. **9** and **10** are not intermediates in the reactions of **1**. The stereochemistry of **7** and **10** is discussed.

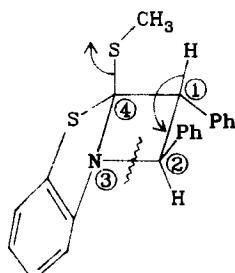
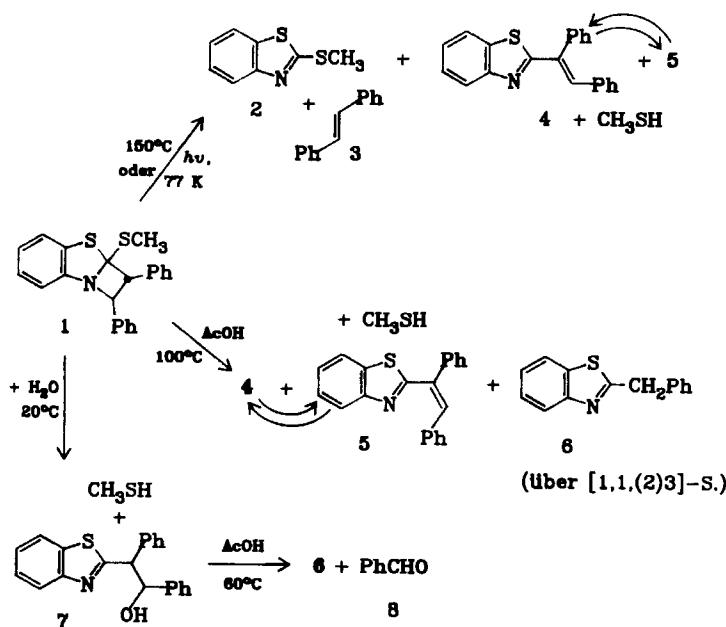
Die zunehmende Bedeutung und systematische Erfassung komplexer Eliminierungen (mit Umlagerung)^{1,2)} legt nahe, photolytische, thermische und säurekatalysierte Reaktionen des benzobicyclischen β -Lacton-dithioacetals **1**³⁾ zu untersuchen. Wir berichten über unterschiedliche Ergebnisse bei den verschiedenen Reaktionsbedingungen und klassifizieren die komplexen Reaktionen mit Hilfe relativer Positionsbezeichnungen ohne mechanistische Prämissen.

Die Belichtung ($\lambda = 253.7$ nm) von **1** führt ganz überwiegend zur [2 + 2]-Cycloreversion unter Bildung von 2-(Methylthio)benzothiazol (**2**) und *trans*-Stilben (**3**). Die bei 83 und 15 K nach der Photolyse beobachteten langwelligen Schultern im UV-Spektrum³⁾ stammen vom Nebenprodukt **4**¹⁾, das in geringer Ausbeute ($4/3 = 1:21$) durch photochemische [1,2,(3)4]-Eliminierung von Methanethiol entsteht (wegen geringer Ausbeute und schneller Photoisomerisierung **4** \rightleftharpoons **5**¹⁾ ist nicht sicher, ob primär auch spurenweise **5** gebildet wird). Bei dieser komplexen Eliminierung werden aus den Relativpositionen 1 und 4 H bzw. SCH₃ abgespalten (erste sowie letzte Ziffer) und es wandert die Bindung zwischen 2 und 3 nach 3 und **4**⁴⁾.

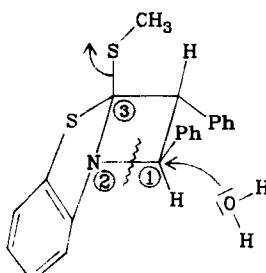
Auch die Thermolyse von **1** (150°C, Schmelze) führt überwiegend (82%) zur [2 + 2]-Cycloreversion. Der Anteil an thermischer [1,2,(3)4]-Eliminierung von Methanethiol ist aber etwa dreimal höher (16% **4** + **5**) als bei der photochemischen Tief temperatur-Variante. Da sich **4** und **5**¹⁾ unter den Reaktionsbedingungen vollständig äquilibrieren (s. Exp. Teil), lässt sich der stereochemische Ablauf dieser Nebenreaktion nicht ermitteln.

Anders als die Photolyse und Thermolyse ergibt die mit Essigsäure katalysierte Umsetzung von **1** bei 100°C keine [2 + 2]-Cycloreversion, sondern überwiegend (53% **4** + **5**) die [1,2,(3)4]-Eliminierung von Methanethiol und in erheblichem Umsang (44%) den komplexen

Abbau zu 2-Benzylbenzothiazol (**6**)⁵. Die Eliminierungsreaktion verläuft nicht stereospezifisch, denn das **4/5**-Verhältnis liegt zwischen den aus reinem **4** bzw. reinem **5** zur Reaktionszeit gefundenen (s. Exp. Teil). Zur Klärung des Reaktionsverlaufs bei der Bildung von **6** ist der Nachweis des Spaltprodukts Benzaldehyd (**8**) bedeutungsvoll. Dies legt nahe, daß zunächst eine [1,1,(2)3]-Substitution⁶ der Methanthiolgruppe (Abgang aus Relativposition 3) durch den Acetatrest (oder Hydroxylgruppe aus Wasserspuren?) in der Relativposition 1 bei Verdrängung eines Substituenten von **1** (hier 1–2-Bindung) zur Auffüllung der Elektronenlücke in **3** (zweite 2–3-Bindung) eintritt, und daß so das so erhaltene Intermediat zu **6** und **8** (ggf. zusätzlich Acetanhydrid) weiterreagiert. Ein derartiger Reaktionsverlauf kann durch vorsichtige Hydrolyse von **1** mit der Isolierung des Alkohols **7** (s. Formelschema) verwirklicht werden. **7** geht unter erstaunlich milden Bedingungen säurekatalysiert die Benzaldehyd-Eliminierung unter Bildung von **6** ein (vermutlich zunächst [1,2,(3)4]-Eliminierung zum Protomeren von **6** mit anschließender 1,3-H-Wanderung).

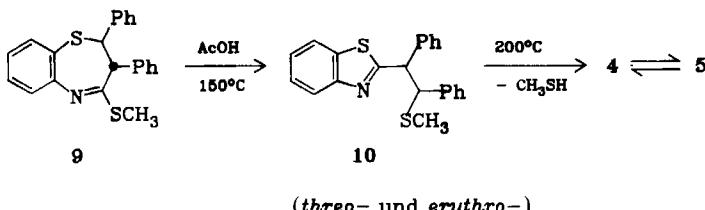


[1,2,(3)4]-Eliminierung



[1,1,(2)3]-Substitution

Zur Prüfung der Frage, ob sich bei den Reaktionen von 1 möglicherweise durch [1,3/3,2(1)]-Umlagerung der Siebenringheterocyclus 9 als Zwischenprodukt bildet, der bekanntlich¹⁾ durch [2,1,3]-Eliminierung von Methanthiol bei 200°C 4 \rightleftharpoons 5 liefert, wurde 9 in Eisessig erhitzt: 9 wird nach 12 h bei 100°C unverändert zurückgewonnen und scheidet damit als Intermediat aus. Erst bei 150°C läuft die (protonenkatalysierte) [2,1,3]-Eliminierung von Methanthiol zu 4 und 5 ab. Zusätzlich wird auch die [1,3/3,1]-Umlagerung zu den Isomeren 10 katalysiert, die aber gleichfalls nicht als Intermediate in Frage kommen (wohl aber bei der Pyrolyse von 9)¹⁾, da ihre [1,2]-Eliminierung von Methanthiol erst bei 200°C mit ausreichender Geschwindigkeit verläuft (s. Exp. Teil).



Die Konstitution der Verbindungen **7** und **10** folgt aus den chemischen Eigenschaften sowie analytischen und spektroskopischen Daten (s. Exp. Teil). Dem heterocyclischen Alkohol **7** wird wegen der mit $J = 8.3$ Hz verhältnismäßig großen Kopplungskonstanten der Benzyl-Wasserstoffe und wegen der nach den IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nur schwachen intramolekularen Wasserstoffbrücke zum Iminostickstoff die *erythro*-Konfiguration zugeordnet, die durch Rückseitenangriff auf **1** entsteht: In der H-verbrückten Konformation stehen die beiden Phenylgruppen nach dem Moleküllmodell (nahezu) ekliptisch, d. h. die koppelnden Benzyl-Wasserstoffe schließen einen Interplanarwinkel $\alpha \geq 0^\circ$ ein, und die ekliptischen Wechselwirkungen destabilisieren. Dagegen wäre die H-Brücke in der *threo*-Konfiguration von **7** bei einem Interplanarwinkel $\alpha \approx 120^\circ$ sterisch begünstigt, so daß auch wegen der elektronegativen Hydroxylgruppe eine deutlich kleinere Kopplungskonstante erwartet werden müßte.

Die Thioether **10** fallen als Diastereomerengemisch an. Wir ordnen dem Enantiomerenpaar mit dem bei höherem Feld liegenden ¹H-NMR-Methylsignal die *erythro*-Konfiguration zu, weil nach dem Molekülmodell in der sterisch günstigsten gestaffelten Konformation beide Phenylringe ihren kräftigen abschirmenden Einfluß auf die Methyl-Wasserstoffe ausüben. Bei der *threo*-Konfiguration (Methylsignal bei tieferem Feld) wirken entsprechend die Anisotropien der geminalen Phenylgruppe und des vicinalen Benzothiazolrings.

Die Klassifizierung komplexer Eliminierungen, Substitutionen und Umlagerungen mittels relativer Stellungsbezeichnungen erscheint vorteilhaft, weil zunächst sehr unübersichtliche Reaktionen auch ohne detaillierte mechanistische Kenntnisse (z. B. genauer zeitlicher Ablauf der Bindungsspaltungen und -bildungen) eindeutig und geschlossen beschrieben werden können. Es ist zu erwarten, daß sich weitere analoge Reaktionen und Reaktionstypen systematisch auffinden und entwickeln lassen.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Unser weiterer Dank gilt Herrn B. Knichala für experimentelle Arbeiten und Herrn Dr. D. Hunkler für die Messung von 250-MHz ^1H -NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Experimentiertechnik, reversed phase HPLC und präp. Schichtchromatografie (DC): s. Lit.³⁾. — IR-Spektren: Beckman, Acculab 4. — NMR-Spektren: Bruker WP 80 und WM 250. — UV-Messungen, Massenspektren und Elementaranalysen: s. Lit.¹⁾. — **4** muß wegen schneller Photoisomerisierung zu **5¹⁾** unter Ausschluß von Tageslicht gehandhabt werden.

2,2a-Dihydro-2a-(methylthio)-1,2-diphenyl-1H-azeto[2,1-*b*]benzothiazol (1): Darstellung nach Lit.³⁾. — MS (70 eV): *m/e* = 361 (M^+ , 0.4%); 313 (34); 312 (100); 310 (7); 236 (19); 203 (5); 180 (8); 178 (8); 176 (6); 155 (8); 152 (5).

Thermolyse von 1: 150 mg (0.41 mmol) **1** werden in einem ausgeglühten Pyrexrohr i. Vak. abgeschmolzen und 20 h auf 150°C erhitzt. Es lassen sich mittels ¹H-NMR (s. Lit.³⁾) und HPLC (80proz. Methanol) 62 mg (82%) **2** und 25 mg (34%) **3** neben 18 mg (14%) **4** und 2 mg (2%) **5** nachweisen.

Photolyse von 1: s. Lit.³⁾. Zur Identifizierung von **4** dient das UV-Spektrum einer authentischen Probe [(Methanol): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon)$ = 258 (sh, 9100), 336 (35000); (2-Methyltetrahydrofuran, 83 K): λ_{max} = 233 (sh), 237 (sh), 252 (sh), 258 (sh), 267, 275 (sh), 328 (sh), 337.5, 351, 368 nm (sh)] sowie der Retentionszeitvergleich bei der HPLC- (80proz. Methanol) und DC-Analyse. Zur Berechnung des Ausbeuteverhältnisses (**3**:**4** = 95:5) werden die ϵ -Werte von **3** und **4** mit den bei 83 K beobachteten Verschärfungsfaktoren korrigiert.

Reaktion von 1 in Eisessig: 360 mg (1.00 mmol) **1** und 3.0 ml Eisessig (Merck, 100%, p. a.) werden in einem ausgeglühten Pyrexrohr vakuumiert, i. Vak. ($5 \cdot 10^{-4}$ Torr) abgeschmolzen und 4 h auf 100°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels, von Methanithiol (Geruch) und der größten Menge des entstandenen Benzaldehyds (**8**) (Nachweis durch ¹H-NMR, HPLC/UV und Geruch) wird die Ausbeute an **4¹⁾**, **5¹⁾** und **6¹⁾** ¹H-NMR- und UV-spektroskopisch zu 134 mg (43%), 31 mg (10%) bzw. 99 mg (44%) bestimmt. Die Produkte werden durch präp. DC (200 g SiO₂, Benzol) getrennt und durch Kristallisation¹⁾ sowie Kurzwegdestillation bei $5 \cdot 10^{-4}$ Torr gereinigt. **4**, **5** und **6** sind identisch mit den authentischen Proben: **6**: farbloses Öl. — UV (80proz. Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 252 (3.98), 260 (sh, 3.90), 282 (3.32), 292.5 nm (3.17). — ¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ = 8.1–7.7 (2H); 7.6–7.2 (7H); 4.44 (2H, s).

Hydrolyse von 1 zu (RS)/(SR)- α,β -Diphenyl-2-benzothiazolethanol (7): Die Lösung von 100 mg (0.28 mmol) **1** in 100 ml Dichlormethan wird mit 100 g Kieselgel (Macherey, Nagel & Co., P/UV₂₅₄) versetzt. Man läßt das Lösungsmittel in einer Schale bei Raumtemp. abdampfen. Im Verlauf einer Woche spaltet sich aus dem Adsorbat Methanithiol ab. Nach Elution mit Ethylacetat bei Raumtemp. werden laut ¹H-NMR-Analyse 45 mg (45%) unverbrauchtes **1**, 20 mg (22%) **7** und 15 mg (24%) **6** erhalten. Nach präp. DC (50 g SiO₂, Dichlormethan) wird der schwerlösliche Alkohol **7** durch Kristallisation aus Methanol rein erhalten. Schmp. 155–156°C. — IR (KBr): 3550–3120, 3360, 3290 (OH); 1510 (C=N); (CS₂, 0.01 M): 3600 (sh, Andeutung freies OH); 3600 bis ca. 3000 (mit sh bei 3520 und Max. bei 3400, verbrücktes OH); 3090, 3065, 3030 cm⁻¹ (Aryl-H). — UV (80proz. Methanol): λ_{max} = 254, 261 (sh), 282.5, 293 nm. — ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 8.13–8.05 (1H); 7.83–7.76 (1H); 7.56–7.45 (1H); 7.41–7.31 (2H); 7.25–7.07 (9H); 5.6 (sehr br., ca. 1/2 OH); 5.49 (1H, d, J = 8.3, $\Delta\nu_{1/2}$ = 1.8 Hz); 4.62 (1H, d, J = 8.3, $\Delta\nu_{1/2}$ = 3 Hz); 1.6 (sehr br., ca. 1/2 OH). — MS (70 eV): *m/e* = 331 (M^+ , 0.09%); 313 (2); 312 (5); 225 (100); 224 (66); 223 (11); 106 (22); 105 (20).

C₂₁H₁₇NOS (331.4) Ber. C 76.10 H 5.17 N 4.23 Gef. C 76.35 H 5.32 N 4.29

In 90proz. Essigsäure wird aus **1** (60°C, 2.5 h) nach der HPLC-Analyse nur **6** und **8**, aber kein **4** und **5** gebildet.

(*RR*)/(*SS*)- und (*RS*)/(*SR*)-2-[2-(Methylthio)-1,2-diphenylethyl]benzothiazol (**10**) aus *trans*-2,3-Dihydro-4-(methylthio)-2,3-diphenyl-1,5-benzothiazepin (**9**): 200 mg (0.55 mmol) **9**^{1,3)} und 2.0 ml Eisessig (Merck, 100%, p. a.) werden in einem ausgeglühten Pyrexrohr vakuumiert, i. Vak. ($5 \cdot 10^{-4}$ Torr) abgeschmolzen und 10 h auf 150°C erhitzt. Man verdampft das Lösungsmittel und trennt durch präp. DC (50 g SiO₂, Benzol) das Gemisch der diastereomeren Enantiomerenpaare **10** (70 mg, 35%, Verhältnis (*RS*)/(*SR*):(*RR*)/(*SS*) = 3.3:1.0) von 97 mg (56%) **4** und 16 mg (9%) **5**. – UV (80proz. Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 225, 262$ (sh), 282 (sh), 294 nm. – ¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): $\delta = 7.75 - 7.0$ (14H); 4.9–4.8 (2H)⁷⁾; 1.84 (0.23 · 3H, s); 1.70 (0.77 · 3H, s). – MS (70 eV): $m/e = 361$ (M[⊕]); weitere Signale wie **4**¹⁾.

Thermolyse von 10: 30 mg (0.083 mmol) **10** (Diastereomerengemisch) werden in einem evakuierten Pyrexrohr unter Lichtausschluß 20 h auf 200°C erhitzt. Man erhält **4** und **5** im Verhältnis 6:1 (¹H-NMR-, HPLC-Analyse) sowie Methanthsol (Geruch).

(*E*)/(*Z*)-Isomerisierung **4** ⇌ **5**: 10 mg (0.03 mmol) **4**¹⁾ bzw. 10 mg (0.03 mmol) **5**¹⁾ werden jeweils in ausgeglühten Pyrexrohren allein oder mit 0.5 ml Eisessig (Merck, 100%, p. a.) bei $5 \cdot 10^{-4}$ Torr abgeschmolzen und 12 bzw. 24 h unter Lichtausschluß auf 150 sowie 200°C erhitzt. Durch HPLC/UV-Analyse (80proz. Methanol) werden die **4/5**-Verhältnisse zu 8.0 (Schmelze, 150°C), 6.1 (Schmelze, 200°C) sowie 5.9 (Eisessig, 150°C) ermittelt. Bei 100°C (Eisessig) erhält man aus **5** in **4**, 12 sowie 36 h **4** und **5** im Verhältnis 2.3, 4.3 bzw. 5.3. Ausgehend von **4** beträgt dasselbe Verhältnis nach 4 h 7.0, nach 12 h 5.6.

¹⁾ G. Kaupp, Chem. Ber. **117**, 1643 (1984).

²⁾ G. Kaupp und B. Knichala, Chem. Ber. **118**, 462 (1985).

³⁾ G. Kaupp und H.-W. Grüter, Chem. Ber. **114**, 2844 (1981).

⁴⁾ Bei linearen Reaktionsbeispielen wird dieser Typ häufig auch Grob-Fragmentierung genannt: Siehe z. B. Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. V/1b, S. 373ff., Thieme, Stuttgart, 1977; C. A. Grob, Angew. Chem. **81**, 543 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 535 (1969). Davon zu unterscheiden sind [1,2,3,4]-Eliminierungen, bei denen ein Substituent von 2 nach 3 und ein weiterer Substituent von 3 nach 4 wandert.

⁵⁾ G. H. Alt, J. Org. Chem. **33**, 2858 (1968).

⁶⁾ Hierzu zu unterscheiden sind [1,1,3]-Substitutionen, bei denen der aus 1 verdrängte Substituent nach 3 wandert, um dort die Elektronenlücke zu füllen, welche die Abgangsgruppe hinterläßt.

⁷⁾ erythro-**10** (durch Kristallisation aus Methanol auf 96% angereichert) gibt im 250-MHz-Spektrum $\delta = 4.85$ (AB, $J = 11$ Hz); 4.84 (BA, $J = 11$ Hz).