

Komplexe Eliminierungen und Solvolysen von *N*-Acyl-1,5-benzothiazepin-4-onen

Gerd Kaupp* und Doris Matthies

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

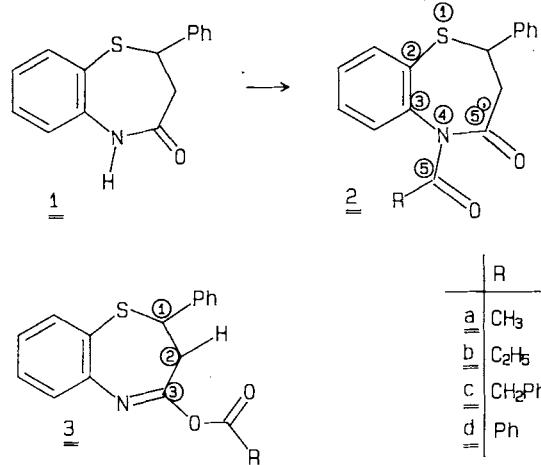
Eingegangen am 14. April 1987

Die heterocyclischen Bisacylamine **2a**–**d** solvolysieren zu den 3-[2-(Acyl)aminophenylthio]propionsäure-Derivaten **4**, **5** und **6** bzw. zum Heterocyclicus **1**, der mit Methanol und Säuren zu **5** umgesetzt werden kann. Die Pyrolyse von **2** ergibt neben Entacylierung zu **1** infolge [1,5,5'(4)5]-Eliminierung die Benzothiazole **7** sowie durch [2,1,3]-Eliminierung das Heterostilben **9**. Solvenzeffekte und Mechanismen werden untersucht und klassifizierend diskutiert.

Bei der Pyrolyse von 5-Acetyl-2,3-dihydro-2-phenyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (**2a**) wurde ein erstaunlicher Zerfall in 2-Methylbenzothiazol (**7a**) und Zimtsäure gefunden¹⁾. Der komplexe Reaktionsverlauf lässt sich als [1,5,5'(4)5]-Eliminierung klassifizieren, für die offenbar keine Präzedenzfälle dokumentiert sind¹⁾. Wir berichten über eingehendere Untersuchungen dieser Reaktion im Zusammenhang mit weiteren Beispielen und Konkurrenzreaktionen.

Synthese und Charakterisierung der Startmaterialien

Die *N*-Acylierung von 1,5-Benzothiazepin-4-onen wie **1** lässt sich mittels Acetanhydrid¹⁾ (oder Vinylacetat) und verschiedenen Säurechloriden erreichen. Man isoliert die Produkte **2a**–**d**, aber nicht die Isomeren **3**.



Die Konstitution von **2** ergibt sich aus den analytischen und spektroskopischen Daten (s. Exp. Teil). In den Fällen **2a**, **b**, **c** bilden die drei am Siebenring befindlichen Wasserstoffe im ¹H-NMR-Spektrum ein AX₂-Spinsystem, d.h. es besteht hohe konformative Mobilität. Im Gegensatz dazu beobachtet man für das Benzoylderivat **2d** ein ABX-System. Der Siebenring in diesem Molekül ist demnach starrer.

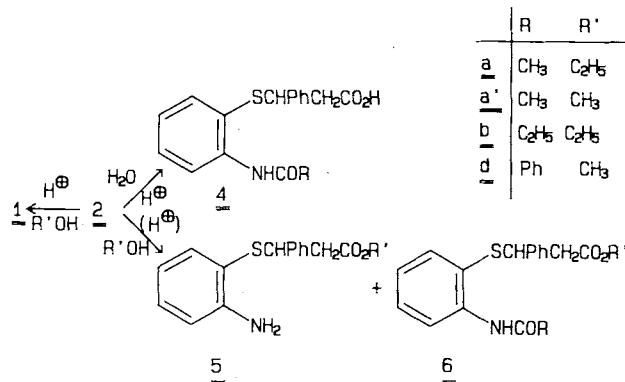
Complex Eliminations and Solvolyses of *N*-Acyl-1,5-benzothiazepin-4-ones

The heterocyclic bisacylamines **2a**–**d** are solvolyzed to give the 3-[2-(acyl)aminophenylthio]propionic acid derivatives **4**, **5**, and **6** or the heterocycle **1**, which may be transformed into **5** by treating **1** with methanol and acids. The pyrolysis of **2** gives **1** by deacylation, the benzothiazoles **7** by [1,5,5'(4)5] elimination and the heterostilbene **9** by [2,1,3] elimination. Solvent effects and reaction mechanisms are studied and discussed also in terms of suitable classifications.

Solvolysreaktionen von **2**

Da bei der Pyrolyse von **2a** Zimtsäure (**8**) entsteht, ist das solvolytische Verhalten von **2** auch unter Protonenkatalyse abzuklären, um diese Reaktionen von den komplexen thermischen Eliminierungen unterscheiden zu können.

Säurekatalysiert hydrolysieren oder alkoholysieren die Biscarbonylamine **2** zu den Verbindungen **4**, **5** und **6**, von denen **4** ($R = \text{CH}_3$), **5** ($R' = \text{C}_2\text{H}_5$), **6a**, **6a'**, **6b** und **6d** isoliert wurden. Durch Erhitzen von **2** in Ethanol (80°C) bzw. Methanol (100°C) werden nur die Produkte **6** erhalten (z.B. **6b**, **a'**, **d**). Setzt man Methanol-Lösungen von **2a** molare Mengen Zimtsäure zu, so gelingt die Umsetzung zu **6a'** schon bei 80°C, während in derselben Lösung bei 150°C infolge säurekatalysierter Entacylierung 55% **5** ($R' = \text{CH}_3$)²⁾ neben 45% **1** entstehen. Beim Erhitzen von **2a** mit Eisessig auf 150°C wird überwiegend die acyclische Amidbindung solvolysiert: **1** und **4** ($R = \text{CH}_3$) (Hydrolyse bei der Aufarbeitung) entstehen im Verhältnis 82:18.



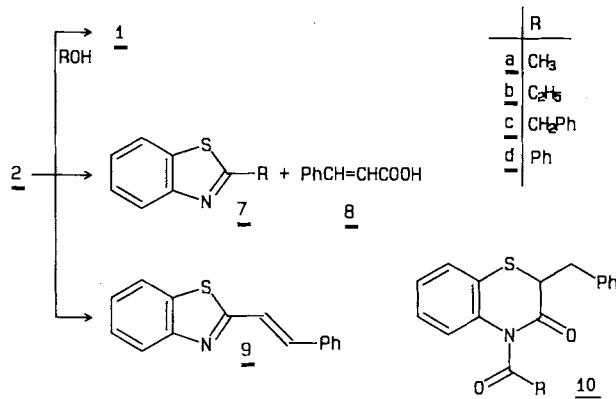
Die Konstitution der Solvolyseprodukte wird durch die analytischen und spektroskopischen Daten belegt (s. Exp. Teil). Bei der solvolytischen Spaltung der Siebenring-Amidbindung wird keine Umlagerung beobachtet, gleichgültig,

ob Säure zugegen ist oder nicht. Damit werden die bisher nicht bekannten stabilen Solvolyseprodukte **4** und **6** bequem zugänglich, und es liegt eine neue präparative Verwertung des Heterocyclus **1** vor³⁾. **1** selbst reagiert mit Methanol bei 150°C nicht, außer wenn gleichzeitig Zimtsäure oder Essigsäure zugegen ist: Säurekatalysiert bildet sich **5** ($R' = \text{CH}_3$) (64 bzw. 60%, s. Exp. Teil).

Die Pyrolyse der Solvolyseprodukte unter den für **2** gewählten Bedingungen (180–200°C) führt bei **5** ($R' = \text{C}_2\text{H}_5$) zu keiner Reaktion. Auch **6a** und **6b** werden weitgehend unverändert zurückgewonnen (neben 20 bzw. 40% **7a**, **b** und **8**). Nur die Carbonsäure **4** ($R = \text{CH}_3$) zerfällt vollständig unter Bildung von **7a**, **8** und (vermutlich) Wasser (s. Exp. Teil). Niemals läßt sich **9** (s. unten) nachweisen.

Pyrolyse von geschmolzenem **2**

Entsprechend **2a**¹⁾ zerfallen die Derivate **2b**, **c**, **d** im Sinne der [1,5,5',(4)5]-Eliminierung zu Zimtsäure (**8**) und 2-Alkyl-(Phenyl)benzothiazol (**7**), wenn man sie im Vakuum auf 180–200°C erhitzt. Als Begleitreaktion laufen immer Entacylierungen (zu **1**, vermutlich unter Mitwirkung der parallel entstandenen Säuren) und durch ringverengende Abspaltung von Essig-, Propion-, Phenylsäig- bzw. Benzoësäure komplexe Eliminierungen zu **9**⁴⁾ ab. Jedoch konkurrieren weder [1,2/2,1]-Umlagerungen zu **10** (vgl. Lit.¹⁾) noch Fries-Verschiebungen der *N*-Acylgruppen in den Benzo-Ring.



Die Bildung von **7b**–**d** belegt, daß wie vermutet¹⁾ auch bei der Reaktion von **2a** der Substituent in **7a** aus der *N*-Acetylgruppe stammt.

Die Ergebnisse der Tab. 1 zeigen, daß es nur geringe Unterschiede in der thermischen Stabilität und in den Reaktivitäten von **2a**–**d** gibt. Insbesondere bleiben die Ergebnisse bei **2d** im Rahmen der anderen Werte, obwohl bei Raumtemperatur Unterschiede in der konformativen Beweglichkeit bestehen (s. oben). Die Ausbeuten an **9** variieren etwas stärker als die von **7**. Alle Produkte der Tab. 1 sind unter den Reaktionsbedingungen stabil.

Um genauere Hinweise zum Reaktionsverlauf zu gewinnen, wurden auch Lösungsmitteleinflüsse auf die Reaktionsweisen von **2a** und **2c** untersucht.

Protische Lösungsmittel führen, wie oben gezeigt, zu Solvolyse von **2**, die bei tieferen Temperaturen ablaufen als die komplexen Eliminierungen. Auch im dipolaren aprotischen

Acetonitril wird aus **2a** bei 150°C kein **7a** und kein **9**, sondern durch Entacylierung **1** (89%) erhalten. Im wenig polaren Benzol tritt bei 150°C keine Veränderung von **2a** und **2c** ein. Dagegen erleichtert die schwache Base Pyridin als Lösungsmittel bei 150°C die Umsetzung von **2a** zu **7a** und **8** sowie **1** (s. Tab. 1). Überraschenderweise entsteht dabei **kein** **9**. Wird **2c** analog 5 h in Pyridin auf 150°C erhitzt, so erhält man neben **7c** und **8** sowie **1** und Phenylsäure eine bemerkenswert geringe Ausbeute des photolabilen¹⁾ **9** (s. Tab. 1).

Tab. 1. Pyrolyseergebnisse mit **2** in der Schmelze und in Pyridin

Solvans	Temp. (°C)	Dauer (h)	Ausb. (%) ^{a)}				RCO ₂ H
			7	8	9	1	
2a ¹⁾	Schmelze	200	5	35	27	40	12
2b	Schmelze	200	5	30	42	66	2
2c	Schmelze	180	12	24	29	27	16
2d	Schmelze	180	10	31	19	44	6
2a	Pyridin	150	5	48	50	0	32
2c	Pyridin	150	5	22	20	16	40
							60

^{a)} Nach präparativer DC an SiO₂.

Mechanistische Diskussion

Unter neutralen Bedingungen solvolyseren Alkohole ganz überwiegend die cyclischen Amidbindungen der Derivate **2**. Protonierung mit schwachen oder starken Säuren fördert dagegen die Solvolyse der acyclischen Amidbindungen, so daß zur Synthese der Derivate **6** keine Säurekatalyse genutzt werden kann. Dementsprechend stören die aus **2** eliminierten Säuren RCO₂H bzw. **8** durch Autokatalyse-Effekte. Diese Störung kann aber nicht durch dipolar aprotische Basen wie Acetonitril oder Pyridin abgestellt werden, denn diese begünstigen ihrererseits die Entacylierungsreaktionen. Auffällig sind die Benachteiligung der Bildung von **9** im Vergleich zu **7**, wenn in Pyridin gearbeitet wird, das Fehlen von **10** (bzw. von dessen Entacylierungsprodukt **10**, H anstelle von COR, vgl. Lit.¹⁾) und die geringe Empfindlichkeit der Schmelzreaktionen auf Variation der *N*-Acylgruppe (s. Tab. 1).

Die experimentellen Befunde sind mit dem konzeptionell einfachsten Mechanismus über ein cyclisierungsfähiges einziges Zwischenprodukt (Ringöffnung von **2** durch fragmentierende 1,3-H-Wanderung an das Schwefelatom; vgl. Lit.^{5a)}) kaum plausibel zu machen (vgl. Lit.¹⁾). Vielmehr muß mit uneinheitlichen Mechanismen gerechnet werden, die mit den Reaktionsbedingungen variieren. Als wichtigste Möglichkeiten sind 1,3-Acylverschiebungen zu **3** mit Zerfall in **9** und RCO₂H (vgl. Lit.^{1,4)}) und konformativ geförderte (Molekülmodelle sowie MMPMI-Rechnungen^{5b)}) Ringverengung/Ringbildungen durch Wechselwirkung des Schwefelatoms von **2** mit der exocyclischen unter Beteiligung der endocyclischen *N*-Acylgruppe bei nachfolgender Cycloreversion (Bildung von **7**) zu nennen.

Anmerkungen

Die Pyrolysen von **2** zu **7** bzw. **9** verlaufen trotz hoher Komplexität mit bemerkenswert guten Ausbeuten (s. Tab.

1). Ihre systematische topologische Klassifizierung muß den Gesamtverlauf der Reaktion beschreiben und dabei eindeutig aber auch einfach sein. So wird die Eliminierung von Carbonsäuren aus den Verbindungen **2** unter Bildung von **9** als [2,1,3]-Eliminierung des Valenztautomeren **3** beschrieben, denn dieses liegt zweifellos bei den hohen Temperaturen im Gleichgewicht mit **2** vor (vgl. Lit.¹⁾). Die relativen Stellungsbezeichnungen sind dabei so gewählt, daß möglichst ansteigende und möglichst kleine Ziffern definieren, aus welcher Position die elektropositivere (2, H) sowie die elektonegativere Abgangsgruppe (3, OAcyl) entfernt werden, und aus welcher Position die wandernde Gruppe startet (1, SAR), um dann zwangsläufig am Endpunkt (hier also in 3) anzukommen.

Die Reaktionen von **2** zu **7** und Zimtsäure (**8**) sind topologisch verwickelter und werden als [1,5,5',(4)5]-Eliminierungen klassifiziert, da zwei Gruppen (erste C—O-Bindung und C—N-Kettenbindung) wandern und da eine Kettenverzweigung vorliegt⁶⁾. Die Abgangsgruppen (Benzyl-C und zweite C—O-Bindung) befinden sich an den Relativpositionen 1 und 5. Insgesamt wandert eine Gruppe von 5 nach 5', sowie eine weitere von 5' (hier unter Beteiligung der Position 4) wieder zum Endpunkt 5, und die Zimtsäure wird formal in der β -Lacton-Form eliminiert. Die hier gefundene Topologie ist ein Sonderfall des bisher nicht dokumentierten grundlegenden [1,5,5',5]-Eliminierungstyps (bei dem keine Ketten-, sondern nur Substituenten-Bindungen entsprechend wandern).

Die Suche nach weiteren Beispielen für diesen neuen Reaktionstyp unter Einsatz maschineller Literaturerfassung erscheint lohnend vor allem im Hinblick auf präparative Anwendungen, aber auch um ein vertieftes mechanistisches Verständnis gewinnen zu können.

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie im Rahmen des Modellversuchs „Online Informationsvermittlung“ vom *Bundesministerium für Forschung und Technologie* (Projekt 10 IVS 325) gefördert. Frau C. Seep danken wir für Mithilfe bei einigen chromatographischen Trennungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Experimentiertechnik, reversed phase HPLC, präp. Schichtchromatographie (DC), IR-, UV-, NMR-, Massenspektren, Schmelzpunkte und Elementaranalyse: s. Lit.¹⁾. Wo nötig wurden die ¹H-NMR-Spektren durch Simulation mit dem Programm RAC-COON des Projekts SERAPHIM ausgewertet.

5-Acetyl-2,3-dihydro-2-phenyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (2a): 2.0 g (7.8 mmol) **1**^{1,3)} und 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden in 50 ml Isopropenylacetat (Sdp. 97°C) 14 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. neutralisiert man den Katalysator mit wäßriger NaHCO₃-Lösung, extrahiert mit Dichlormethan, filtriert durch ein wasserundurchlässiges Filter (S & S 597 hy1/2), dampft zur Trockene ein und kristallisiert aus trockenem (P₂O₅) Tetrachlormethan 1.70 g (73%) **2a**, Schmp. 157–158°C (Lit.²⁾ 155–156°C). Die Mutterlauge enthält weiteres **2a**. – IR-, UV-, ¹H-NMR-, Massen-Spektren: s. Lit.¹⁾. – ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): δ = 172.8; 171.4; 151.3; 144.2; 142.1; 136.6; 130.0; 129.1 (2C); 128.8 (2C); 127.9; 126.2; 126.1; 49.9; 43.1; 27.8.

2,3-Dihydro-2-phenyl-5-propionyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (2b): 1.0 g (3.9 mmol) **1** werden in 50 ml Propionylchlorid 6 h unter Feuchtigkeitsausschluß und unter Rückfluß erhitzt. Danach ist keine Chlorwasserstoff-Entwicklung mehr feststellbar. Das Lösungsmittel wird im Hochvak. isotherm abdestilliert und der Rückstand (1.3 g) aus Aceton umkristallisiert: 980 mg (81%), Schmp. 134°C. – IR (KBr): ν_{C=O} = 1740 cm⁻¹ (sh), 1700, 1660 (sh). – UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) = 220 nm (sh, 4.59), 270 (3.55). – ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 7.8–6.8 (9H); 4.66 (1H, t, J = 8.4 Hz); 3.17 (1H, q, J = 7.4 Hz); 3.14 (1H, q, J = 7.4 Hz); 2.81 (2H, d, J = 8.4 Hz); 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz). – MS (70 eV): m/z (%) = 311 (M⁺, 47); 282 (4); 255 (37); 213 (5); 212 (5); 163 (10); 151 (100); 131 (81); 123 (11); 105 (10); 104 (40); 103 (17).

C₁₈H₁₇NO₂S (311.4) Ber. C 69.43 H 5.50 N 4.50
Gef. C 69.66 H 5.31 N 4.35

2,3-Dihydro-2-phenyl-5-phenacyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (2c): 1.0 g (3.9 mmol) **1** und 10 g (65 mmol) Phenylacetylchlorid werden unter Feuchtigkeitsausschluß vorsichtig auf 100°C erhitzt und 6 h bei dieser Temp. gehalten. Das Überschüßreagenz wird bei 5 · 10⁻⁴ Torr abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert: 905 mg (62%), Schmp. 135°C. – IR (KBr): ν_{C=O} = 1735 cm⁻¹ (sh), 1705, 1680 (sh), 1640. – UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) = 225 nm (sh, 4.52), 245 (sh, 4.22), 265 (sh, 3.68). – ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 7.7–6.8 (14H); 4.62 (1H, t, J = 8.3 Hz); 4.62 (1H, AB, J = 16 Hz); 4.31 (1H, BA, J = 16 Hz); 2.79 (2H, d, J = 8.3 Hz). – MS (70 eV): m/z (%) = 373 (M⁺, 68); 347 (8); 282 (11); 273 (12); 272 (48); 255 (80); 213 (7); 212 (7); 151 (93); 131 (100); 118 (20); 105 (14); 104 (42); 103 (21); 91 (80).

C₂₃H₁₉NO₂S (373.5) Ber. C 73.97 H 5.13 N 3.75
Gef. C 73.84 H 4.98 N 3.72

5-Benzoyl-2,3-dihydro-2-phenyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (2d): 1.0 g (3.9 mmol) **1** und 10 g (71 mmol) Benzoylchlorid werden vorsichtig unter Feuchtigkeitsausschluß auf 140°C erhitzt. Nach 3.5 h bei dieser Temp. ist die Chlorwasserstoffentwicklung beendet. Das überschüssige Benzoylchlorid wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert: 970 mg (69%), Schmp. 233–234°C. – IR (KBr): ν_{C=O} = 1740 cm⁻¹ (sh), 1690, 1660 (sh). – UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) = 225 nm (sh, 4.18), 238 (sh, 4.09), 255 (sh, 3.95), 275 (sh, 3.80), 292 (sh, 3.65). – ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 8.0–7.1 (14H); 4.85 (1H, XAB, J_{AX} = 12.5, J_{BX} = 4.5 Hz); 3.01 (1H, ABX, J_{AB} = 12 Hz); 2.96 (1H, BAX, J_{AB} = 12 Hz). – MS (70 eV): m/z (%) = 359 (M⁺, 38); 327 (5); 255 (33); 254 (37); 237 (12); 236 (18); 226 (5); 212 (11); 211 (23); 131 (100); 105 (100); 77 (97).

C₂₂H₁₇NO₂S (359.4) Ber. C 73.51 H 4.77 N 3.90
Gef. C 73.60 H 4.78 N 3.94

3-[2-(Acetylamino)phenylthio]-3-phenylpropionsäure (4 (R = CH₃): Das wie bei **2a** aus 2.0 g **1** gewonnene Rohprodukt wird ohne Entfernung der *p*-Toluolsulfonsäure nach Zugabe von 1 ml Wasser aus 20 ml Tetrachlormethan umkristallisiert: 1.13 g (46%) **4** (R = CH₃), Schmp. 148°C. Die Mutterlauge enthält weitere 0.56 g (zus. 68%) **4** (R = CH₃) und 0.63 g (32%) **1**. – IR (Nujol): ν_{C=O} = 1705, 1650 cm⁻¹. – UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) = 220 nm (sh, 4.29), 245 (4.08), 259 (sh, 3.87), 282 (sh, 2.47), 290 (sh, 3.37). – ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = ca. 9.4 (1H, br.s, variabel, H/D-Austausch); 8.5 (1H, br.s, H/D-Austausch); 8.5–8.3 (1H); 7.5–6.8 (8H); 4.32 (1H, XAB, J_{AX} = 8.7, J_{BX} = 7.1 Hz); 3.07 (1H, ABX, J_{AB} = 16.5 Hz); 2.96 (1H, BAX, J_{AB} = 16.5 Hz); 2.08 (3H, s). – MS (70 eV): m/z (%) = 315 (M⁺, 7); 255 (3): 167 (35); 149 (30); 148 (16); 147 (14); 125 (100); 124 (18); 108 (12); 107 (61); 104 (35); 103 (27).

C₁₇H₁₇NO₃S (315.4) Ber. C 64.74 H 5.43 N 4.44
Gef. C 64.48 H 5.13 N 4.37

3-[2-(Acetylamino)phenylthio]-3-phenylpropionsäure-ethylester (**6a**) und 3-(2-Aminophenylthio)-3-phenylpropionsäure-ethylester **5** ($R' = C_2H_5$): Das wie bei **2a** aus 2.0 g **1** gewonnene Rohprodukt wird ohne Entfernung der *p*-Toluolsulfosäure aus 15 ml Ethanol (Wassergehalt 5.8%, Karl-Fischer-Titration) umkristallisiert. Man filtriert 400 mg (20%) **1** ab und trennt den Filtrationsrückstand durch präp. DC an 200 g Kieselgel (Benzol/Ethylacetat 4:1). Es werden 250 mg (11%) **5** ($R' = C_2H_5$), 250 mg (9%) **6a** und 155 mg (zusammen 28%) **1** eluiert. Die Identität einer weiteren Fraktion (300 mg) bleibt aufzuklären (vermutlich Esterverseifung).

6a: Schmp. 90–91°C (Sublimation). — IR (Nujol): $\nu_{C=O} = 1720, 1690 \text{ cm}^{-1}$. — UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 220 \text{ nm} (\text{sh}, 4.58), 245 (4.35), 282 (\text{sh}, 3.44), 290 (\text{sh}, 3.34)$. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.4$ (1H, br.s, H/D-Austausch); 8.4–8.3 (1H); 7.5–6.7 (8H); 4.32 (1H, XAB, $J_{AX} = 9.7$, $J_{BX} = 6.1 \text{ Hz}$); 4.15 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$); 3.01 (1H, ABX, $J_{AB} = 16 \text{ Hz}$); 2.90 (1H, BAX, $J_{AB} = 16 \text{ Hz}$); 2.07 (3H, s); 1.21 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$). — MS (70 eV): m/z (%) = 343 (M^+ , 18); 298 (3); 256 (1); 212 (2); 177 (24); 167 (43); 135 (100); 131 (38); 125 (49); 124 (18); 107 (12); 105 (43); 103 (15).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (343.4) Ber. C 66.45 H 6.16 N 4.08
Gef. C 66.29 H 6.11 N 4.06

5 ($R' = C_2H_5$): Schmp. 48–49°C (Sublimation). — IR (KBr): $\nu_{C=O} = 1720, 1705 (\text{sh}) \text{ cm}^{-1}$. — UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 238 \text{ nm} (\text{sh}, 4.21), 306 (3.57)$. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.7$ –6.8 (7H); 6.8–6.4 (2H); 4.49 (1H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$); ca. 4.2 (2H, br.s, variabel, H/D-Austausch); 4.07 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$); 2.95 (2H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$); 1.15 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$). — MS (70 eV): m/z (%) = 301 (M^+ , 41); 256 (4); 236 (7); 177 (8); 135 (81); 131 (28); 125 (100); 107 (17); 105 (49); 103 (15).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (301.4) Ber. C 67.75 H 6.35 N 4.65
Gef. C 68.05 H 6.26 N 4.53

3-[2-(Acetylamino)phenylthio]-3-phenylpropionsäure-methylester (**6a'**): 200 mg (0.67 mmol) **2a** werden mit 5 ml Methanol in ein Pyrexrohr eingeschmolzen und 5 h auf 100°C erhitzt. Dabei entsteht quantitativ **6a'**, das durch Kurzwegdestillation ($5 \cdot 10^{-4}$ Torr, Badtemp. 120°C) gereinigt wird. — IR (Film): 1730, 1690 und 1670 cm^{-1} (sh) ($C=O$). — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.4$ (1H, br.s, H/D-Austausch); 8.4–8.3 (1H); 7.5–6.7 (8H); 4.32 (1H, XAB, $J_{AX} = 9.7$, $J_{BX} = 6.1 \text{ Hz}$); 3.71 (3H, s); 3.01 (1H, ABX, $J_{AB} = 16 \text{ Hz}$); 2.90 (1H, BAX, $J_{AB} = 16 \text{ Hz}$); 2.09 (3H, s).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (329.4) Ber. C 65.63 H 5.81 N 4.25
Gef. C 65.30 H 5.52 N 4.13

3-Phenyl-3-[2-(propionylamino)phenylthio]propionsäure-ethyl-ester (**6b**): Durch 30min. Erhitzen von **2b** in absol. Ethanol (Mg) unter Rückfluß wird quantitativ **6b** erhalten. Schmp. 75°C (Ethanol). — IR (KBr): $\nu_{C=O} = 1720 \text{ cm}^{-1}$, 1690, 1675, 1660 (sh). — UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 220 \text{ nm} (\text{sh}, 4.34), 244.5 (4.12), 261 (\text{sh}, 3.84), 280 (\text{sh}, 3.57), 289 (\text{sh}, 3.44)$. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.5$ –8.3 (1H); 8.4 (1H, br.s, H/D-Austausch); 7.7–6.8 (8H); 4.35 (1H, XAB, $J_{AX} = 8.5$, $J_{BX} = 6.7 \text{ Hz}$); 4.16 (2H, q, $J = 7.25 \text{ Hz}$); 3.02 (1H, ABX, $J_{AB} = 16 \text{ Hz}$); 2.92 (1H, BAX, $J_{AB} = 16 \text{ Hz}$); 2.32 (2H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$); 1.22 (3H, t, $J = 7.25 \text{ Hz}$); 1.18 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$). — MS (70 eV): m/z (%) = 357 (M^+ , 65); 312 (5); 212 (3); 181 (44); 177 (16); 135 (100); 131 (19); 125 (52); 124 (12); 107 (10); 105 (26).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ (357.5) Ber. C 67.20 H 6.49 N 3.92
Gef. C 66.99 H 6.23 N 4.15

3-[2-(Benzoylamino)phenylthio]-3-phenylpropionsäure-methylester (**6d**): 200 mg (0.56 mmol) **2d** werden mit 5 ml Methanol in ein Pyrexrohr eingeschmolzen und 5 h auf 100°C erhitzt. Nach der $^1\text{H-NMR}$ -Analyse werden **6d** und **1** im Verhältnis 3:1 erhalten. **6d** wird von **1** und Benzoesäure durch präp. DC (Kieselgel, Benzol/

Ethylacetat 4:1) getrennt. Man isoliert 155 mg (71%) **6d** durch Kurzwegdestillation ($5 \cdot 10^{-4}$ Torr, Badtemp. 140°C). — IR (Film): 1730 cm^{-1} , 1720 (sh), 1680 (sh) und 1670 ($C=O$). — UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 295 \text{ nm} (\text{sh}, 3.59), 280 (\text{sh}, 3.76), 265 (3.83), 220 (\text{sh}, 4.13)$. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ca. } 9.1$ (1H, br.s, H/D-Austausch); 8.65–8.45 (1H); 8.1–6.9 (13H); 4.41 (1H, XAB, $J_{AX} = 8.0$, $J_{BX} = 7.5 \text{ Hz}$); 3.59 (3H, s); 3.03 (1H, ABX, $J_{AB} = 16.5 \text{ Hz}$); 2.94 (1H, BAX, $J_{AB} = 16.5 \text{ Hz}$).

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (391.5) Ber. C 70.57 H 5.41 N 3.58
Gef. C 70.25 H 5.18 N 3.45

Methanolysen von 2,3-Dihydro-2-phenyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (1): 200 mg (0.76 mmol) **1** werden allein oder in Gegenwart von 115 mg (0.76 mmol) *trans*-Zimtsäure (**8**) bzw. 60 mg (1.0 mmol) Essigsäure mit 5 ml wasserfreiem Methanol in einem evakuierten Pyrexrohr 5 h auf 150°C erhitzt. Man erhält 100, 36 bzw. 40% **1** zurück und weist 0, 64 bzw. 60% **5** ($R' = CH_3$) $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nach. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.7$ –6.55 (9H); ca. 4.8 (2H, br.s, variabel, H/D-Austausch); 4.49 (1H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$); 3.59 (3H, s); 2.95 (2H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$).

Pyrolyse der Solvolyseprodukte: Jeweils 50 mg der Produkte **5** ($R' = C_2H_5$), **6a**, **6b** oder **4** ($R = CH_3$) werden i. Vak. in ein ausgeglühtes Pyrexrohr eingeschmolzen und 5 h auf 200°C erhitzt. Man erhält laut $^1\text{H-NMR}$ - und HPLC/UV-Analyse die Edukte **5** ($R' = C_2H_5$), **6a** (neben 20% **7a** und **8**) und **6b** (neben 40% **7b** und **8**) zurück. Nur **4** ($R = CH_3$) zerfällt vollständig. Man erhält **7a** (92%) und **8** (98%) ($^1\text{H-NMR}$ -Integration).

Pyrolyse von 2b: 500 mg (1.61 mmol) **2b** werden in einem evakuierten Pyrexrohr 5 h auf 200°C erhitzt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Rohrspektrum weist man 46 mg (39%) Propionsäure nach. Die anderen Pyrolyseprodukte werden durch präp. DC (100 g Kieselgel, Dichlormethan) getrennt. Man eluiert 250 mg (66%) **9** und 80 mg (30%) **7b** in chromatographisch und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch einheitlicher Form, sowie 10 mg (2%) **1** und 100 mg (42%) *trans*-Zimtsäure (**8**). Beim Erhitzen von **2b** auf 180°C (5 h) wird dieses laut $^1\text{H-NMR}$ -Analyse unverändert zurückgewonnen.

Pyrolyse von 2c: 500 mg (1.34 mmol) **2c** werden in einem evakuierten Pyrexrohr 12 h auf 180°C erhitzt. Durch präp. DC (100 g Kieselgel, Dichlormethan) gewinnt man 85 mg (27%) **9** und 74 mg (24%) **7c** in chromatographisch und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch einheitlicher Form, sowie 54 mg (16%) **1**, 100 mg (54%) Phenylessigsäure und 58 mg (29%) *trans*-Zimtsäure (**8**).

Pyrolyse von 2d: 500 mg (1.39 mmol) **2d** werden in einem evakuierten Pyrexrohr 10 h auf 180°C erhitzt. Nach 5 h ist das Edukt geschmolzen. Durch präp. DC (100 g Kieselgel, Dichlormethan) gewinnt man 90 mg (31%) **7d** und 145 mg (44%) **9** in chromatographisch und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch einheitlicher Form, sowie 72 mg einer Oligomerenfraktion, 20 mg (6%) **1**, 40 mg (19%) *trans*-Zimtsäure (**8**) und 85 mg (50%) Benzoesäure.

2-Ethylbenzothiazol¹⁷ (7b): Befreiung von Lösungsmitteln durch Kurzwegdestillation i. Vak., Badtemp. 160°C. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.12$ –7.70 (2H, AA' BB'); 7.55–7.20 (2H, BB' AA'); 3.13 (2H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$); 1.45 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$).

2-Benzylbenzothiazol¹⁸ (7c): Befreiung von Lösungsmitteln durch Kurzwegdestillation i. Vak., Badtemp. 180°C. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.1$ –7.1 (9H); 4.43 (2H, s).

Solvenseffekte bei der Pyrolyse von 2: 50 mg **2a** oder **2c** werden mit 1 ml Eisessig (wasserfrei), Acetonitril (P_2O_5), Methanol (Mg), Benzol (Na) bzw. Pyridin (CaH_2) i. Vak. in ein ausgeglühtes Pyrexrohr eingeschmolzen und 5 h auf die angegebene Temperatur erhitzt. Zur Produktanalyse dienen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und HPLC/UV-Techniken.

4-Acetyl-2-benzyl-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-on (10a): 200 mg (0.78 mmol) 2-Benzyl-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-on (10, H anstelle von COR) werden in 5 ml Acetanhydrid 15 min unter Rückfluß gekocht, danach wird das Reagens i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand besteht laut ¹H-NMR-Spektrum nur aus 10a. Er wird bei 40°C i. Hochvak. von Lösungsmittelresten befreit. Beim Versuch, 10a aus Methanol umzukristallisieren, wird dieses zu 10 (mit H anstelle von COR)¹⁾ entacetyliert. — IR (Film): 1760 cm⁻¹ (sh), 1740 (sh), 1710 und 1660 (sh) (C=O). — UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) = 285 nm (sh, 3.31), 250 (sh, 3.95), 236 (4.24). — ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 7.45–7.0 (9H); 3.63 (1H, XAB, *J* = 8.9; 6.0 Hz); 3.28 (1H, ABX, *J* = 14.1; 6.0 Hz); 2.8 (1H, BAX, *J* = 14.1; 8.9 Hz); 2.63 (3H, s). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 297 (M⁺, 14); 255 (46); 206 (8); 164 (100); 136 (29); 131 (33); 109 (6); 91 (20).

C₁₇H₁₅NO₂S (297.4) Ber. C 68.66 H 5.08 N 4.71
Gef. C 68.49 H 4.85 N 4.62

CAS-Registry-Nummern

1: 29476-22-0 / 2a: 104505-67-1 / 2b: 109532-92-5 / 2c: 109532-93-6 / 2d: 109532-94-7 / 4 (R = CH₃): 109532-95-8 / 5 (R' = CH₃): 98186-25-5 / 5 (R' = C₂H₅): 109532-97-0 / 6a: 109532-96-9 / 6a': 109532-98-1 / 6b: 109532-99-2 / 6d: 109533-00-8 / 7a: 120-75-2 /

7b: 936-77-6 / 7c: 6265-94-7 / 7d: 883-93-2 / 8: 140-10-3 / 9: 59066-61-4 / 10 (H anstelle von COR): 104505-74-0 / 10a: 109533-01-9 / Benzoesäure: 65-85-0 / Phenylsäure: 103-82-2

- ¹⁾ G. Kaupp, E. Gründken, D. Matthies, *Chem. Ber.* **119** (1986) 3109.
- ²⁾ A. Levai, G. Pazicha, *Synth. Commun.* **15** (1985) 623.
- ³⁾ Die Behandlung von 1 mit Natronlauge führt zur Bildung von 2'-Mercaptoimidtsäureanilid: W. H. Mills, J. B. Whitworth, *J. Chem. Soc.* **1927**, 2738; s. auch G. Pappalardo, *Ann. Chim. (Rome)* **53** (1963) 630.
- ⁴⁾ G. Kaupp, *Chem. Ber.* **117** (1984) 1643.
- ^{5a)} A. J. Collings, K. J. Morgan, *Tetrahedron* **20** (1964) 2167. — ^{5b)} Quantum Chemical Program Exchange; die Kraftfeldrechnungen von 2a weisen dem 2,5-syn-Konformeren eine deutlich höhere Stabilität zu als dem für diesen Prozeß geometrisch ungünstigeren 2,5-anti-Konformeren: G. Kaupp, unveröffentlicht.
- ⁶⁾ Eine Klassifizierung des Zerfalls von 2 in 7 und 8 als [1,5,3,(4)5]-Eliminierung (bei anderer Bezifferung) würde die Abgangsgruppen auf beide Spaltprodukte verteilen und damit von der bewährten Systematik (Lit.^{1,4)}) abweichen, obwohl die Kettenverzweigung vermieden wäre.
- ⁷⁾ J. Metzger, H. Plank, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1956**, 1692.
- ⁸⁾ F. M. Hamer, *J. Chem. Soc.* **1956**, 1480.

[125/87]