

den Hexanole nicht nachweisen. Falls N_2O nur Elektronen unter Eigenzersetzung einfängt, so muss geschlossen werden, dass die Reaktion (2) abkürzend für eine ganze Anzahl von Reaktionen steht, die sich beim Neutralisierungsprozess abspielen können. Darunter figuriert als Hauptreaktion die bimolekulare Wasserstoffbildung, daneben noch mindestens ein Teil der C–C-Spaltung. Die erste der beiden Reaktionen wird nur umgeleitet, aber nicht unterdrückt.

Wir danken dem SCHWEIZ. NATIONALFONDS für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Menger & T. Gäumann, *Helv.* **52**, 2129 (1969).
- [2] G. Scholes & M. Simic, *Nature* **202**, 895 (1964).
- [3] R. Blackburn & A. Charlesby, *Nature* **210**, 1036 (1966); S. Sato, *Bull. chem. Soc. Japan* **41**, 304 (1968); G. R. Freeman & W. J. Holtslander, *Chem. Commun.* **1967**, 205.
- [4] J. M. Warman, *Nature* **213**, 381 (1967); *J. phys. Chemistry* **72**, 52 (1968).
- [5] S. Sato, R. Yugeta, K. Shinsaka & T. Terao, *Bull. chem. Soc. Japan* **39**, 156 (1966).
- [6] N. H. Sagert, R. W. Robinson & A. S. Blair, *Canad. J. Chemistry* **46**, 3511 (1968).
- [7] T. Gäumann, in «Aspects of Hydrocarbon Radiolysis»; T. Gäumann & J. Hoigné, Eds., Academic Press, London 1968.
- [8] P. Dyne, *Canad. J. Chemistry* **43**, 1080 (1965).
- [9] T. Gäumann & B. Reipso, in «Radiation Chemistry – II», *Advances in Chemistry Series* **82**, S. 441, American Chemical Society 1968.
- [10] L. A. Rajbenbach & A. Kaldor, *J. chem. Physics* **47**, 242 (1967).
- [11] A. Menger & T. Gäumann, *Helv.*, in Vorbereitung.
- [12] J. M. Warman, K.-D. Asmus & R. H. Schuler, in «Radiation Chemistry – II», *Advances in Chemistry Series* **82**, S. 25, American Chemical Society 1968.
- [13] M. G. Robinson & G. R. Freeman, *J. chem. Physics* **48**, 983 (1968).
- [14] R. Barker, *Trans. Farad. Soc.* **63**, 2640 (1967).
- [15] C. P. Fenimore & G. W. Jones, *J. phys. Chemistry* **62**, 693 (1958); **63**, 1154, 1834 (1959).

249. Intramolekulare Beweglichkeit eines Dibenzo- [b,f]-1,4-thiazepin-5-oxids

13. Mitteilung über siebengliedrige Heterocyclus¹⁾

von W. Michaelis und R. Gauch

Forschungsinstitut Dr. A. Wander AG, Bern



Herrn Prof. Dr. W. Feitknecht zum siebzigsten Geburtstag gewidmet

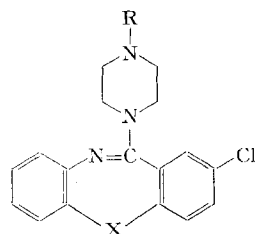
(15. X. 69)

Summary. The kinetics of the equilibrium in aqueous solution between the diastereomers of 2-Chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl-4-oxide)-dibenzo-[b,f]-1,4-thiazepine-5-oxide (V) have been investigated. Both isomers differ in the position of the oxygen atom of the sulphoxide group. The isomer with a pseudo-equatorial oxygen atom is 0.75 kcal/mol more stable than the isomer with the pseudo-axial oxygen atom. The calculated free energies of activation ΔG^\ddagger are 24.6 kcal/mol and 23.9 kcal/mol.

¹⁾ 12. Mitteilung: [1].

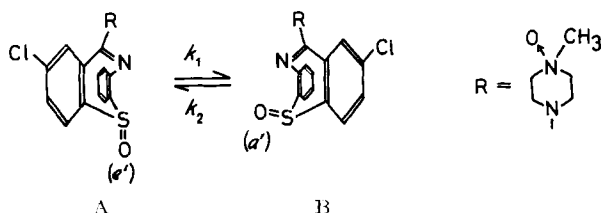
Bei Stoffwechseluntersuchungen mit dem Neuroleptikum Clothiapin²⁾ (I; 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f]-1,4-thiazepin) wurde beobachtet, dass dessen Sulfoxide III, IV und V in 2 Formen beständig sind, die miteinander im Gleichgewicht stehen [2] [3].

	R	X
I	-CH ₃	>S
II		>S
III	-CH ₃	>SO
IV	-H	>SO
V		>SO



Im folgenden ist die Kinetik der Gleichgewichtseinstellung der Diastereomeren des N-Oxid-sulfoxids V beschrieben.

Stereochemie. – *Modellbetrachtungen:* Der Siebenring des Thiazepingerüsts von V liegt in einer Wannenform vor. Das Sauerstoffatom der Sulfoxidgruppe kann sich entweder in *pseudo-äquatorialer* Lage *e'* (Isomeres A) oder in *pseudo-axialer* Lage *a'* (Isomeres B) befinden. Durch Umklappen des Siebenringes (Inversion) können die beiden Isomeren ineinander übergehen:



Stereoformeln der beiden Diastereomeren von V

Wegen der Asymmetrie der Molekel bestehen von den beiden Diastereomeren A und B optische Antipoden, die ebenfalls durch Inversion ineinander übergehen können. Im folgenden werden als Isomere A oder B die Racemate bezeichnet.

Stereochemische Zuordnung der Isomeren A und B: Die stereochemische Zuordnung der beiden Diastereomeren kann auf Grund der pK_a -Werte erfolgen. Die Titration in Methylcellosolve ergab für Va³⁾ ein $pK_a^{MCS} = 4,83$ und für Vb³⁾ ein $pK_a^{MCS} = 5,10$. Der pK_a^{MCS} -Wert des N-Oxids II beträgt 4,92. UV.-spektrophotometrisch ist gesichert, dass diese Werte den N-Oxid- und nicht den Amidengruppierungen zukommen. Die unterschiedliche Basenstärke der beiden Isomeren beruht auf der Wirkung des Dipols der Sulfoxidgruppe. Da das Sauerstoffatom das negative Ende dieses Dipols bildet, muss das Isomere mit der SO-Gruppe in *pseudo-axialer* Lage die stärkere Base und das Isomere mit der SO-Gruppe in *pseudo-äquatorialer* Lage die schwächere Base sein, und zwar sowohl unter sich als auch bezüglich des N-Oxids II. Demnach ent-

²⁾ Wirksubstanz von Entumin®; Hersteller Dr. A. WANDER AG, Bern.

³⁾ Va besteht zu ca. 98% aus dem im DC. kürzer laufenden Isomeren, Vb zu ca. 92% aus dem weiter laufenden Isomeren (vgl. Exper. Teil).

spricht das in Va angereicherte Isomere der Formel A in Fig. 1 und das in Vb angereicherte Isomere der Formel B.

Eine Bestätigung dieser Zuordnung durch Untersuchung der Lösungsmittelverschiebung der SO-Bande im IR.-Spektrum [4] ist wegen zu geringer Löslichkeit von Va und Vb in Tetrachlorkohlenstoff nicht möglich. Die IR.-Spektren in Chloroform scheinen aber die Stereochemie zu bestätigen: Va zeigt die SO-Bande bei 1080 cm^{-1} und Vb bei 1055 cm^{-1} , d.h. die besser solvatisierbare *pseudo-axiale* SO-Gruppe absorbiert bei tieferer Wellenzahl.

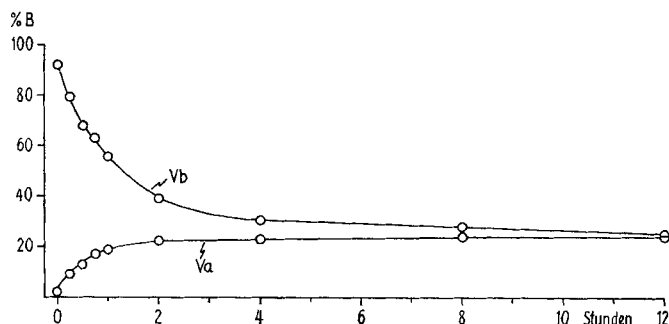


Fig. 1. Isomerisierung der Diastereomeren A und B in siedendem Chloroform

Kinetische Untersuchungen. – Gleichgewichtseinstellung in siedendem Chloroform: Die Ergebnisse der mit 1-proz. Lösungen von Va und Vb in siedendem Chloroform durchgeführten Versuche sind in Fig. 1 dargestellt. In beiden Lösungen stellt sich innert Stunden ein Gleichgewicht ein, das bei ca. 24% Isomerem B und ca. 76% Isomerem A liegt.

Gleichgewicht in wässriger Lösung: Für die Kinetik der Gleichgewichtseinstellung $A \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} B$ gilt nach [5]:

$$\log(x_{B(G)} - x_B) = - \frac{(k_1 + k_2)}{2,303} \cdot t + \text{Konst.} \quad (1)$$

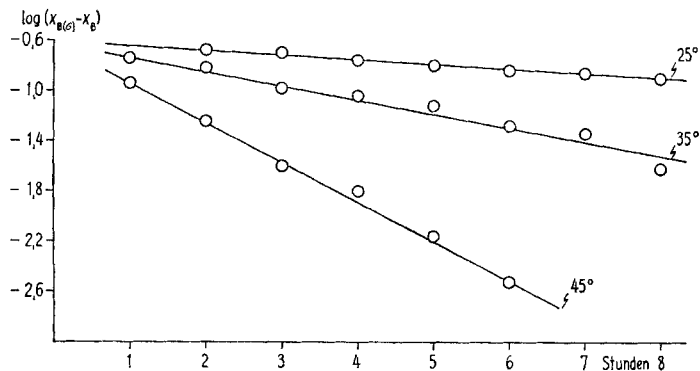


Fig. 2. Kinetik der Gleichgewichtseinstellung $A \rightleftharpoons B$ in wässriger Lösung von Va bei 25, 35 und 45°

In Gleichung (1) bedeuten: $x_{B(G)}$ = Molenbruch des Isomeren B im Gleichgewicht; x_B = Molenbruch des Isomeren B zur Zeit t ; k_1, k_2 = Geschwindigkeitskonstanten.

Fig. 2 zeigt die nach dieser Gleichung ausgewerteten Ergebnisse der bei 25, 35 und 45°C mit einer 1-proz. Lösung von Va durchgeführten Versuche.

Aus der Steigung der Regressionsgeraden in Fig. 2 können für die drei Temperaturen die Werte $(k_1 + k_2)$ bestimmt und mit Hilfe der Gleichgewichtskonstanten K nach Gleichung (2) die Einzelwerte von k_1 und k_2 berechnet werden.

$$K = \frac{k_1}{k_2} = \frac{x_{B(G)}}{1 - x_{B(G)}} \quad (2)$$

Die graphische Darstellung der ARRHENIUS-Gleichung (3) zeigt Fig. 3. Die aus der

$$\log k = \log A - E/2,303 RT \quad (3)$$

Steigung der Geraden ermittelten ARRHENIUS-Parameter und die nach der Theorie des Übergangszustandes [5] berechneten thermodynamischen Grössen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

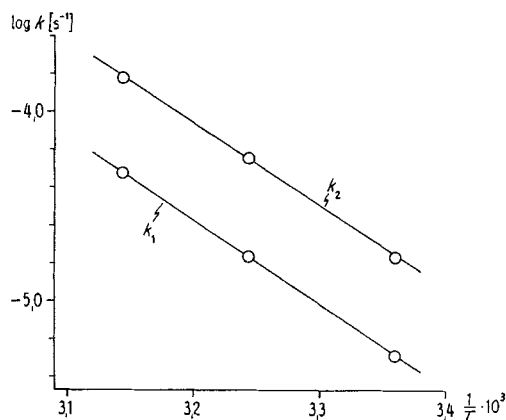


Fig. 3. Temperaturabhängigkeit der Isomerisierungsgeschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2

Tabelle 1. Thermodynamische Daten der Isomerisierung $A \rightleftharpoons B$

	für A $\xrightarrow{k_1}$ B	für B $\xrightarrow{k_2}$ A
Aktivierungsenergie E [kcal/Mol]	21,0	20,3
Frequenzfaktor A	$1,36 \cdot 10^{10}$	$1,43 \cdot 10^{10}$
ΔG^\ddagger [kcal/Mol] bei 25°	24,6	23,9
ΔS^\ddagger [e.u.] bei 25°	-14	-14
ΔH^\ddagger [kcal/Mol] bei 25°	20,4	19,7

Die durch die VAN 'T HOFF-Gleichung (4) beschriebene Temperaturabhängigkeit

$$\Delta G = -2,303 \cdot RT \cdot \log K \quad (4)$$

der Gleichgewichtskonstanten K ist in Fig. 4 dargestellt. Die aus der Steigung der Geraden berechnete Differenz der freien Energien von A und B, ΔG , beträgt 0,75

kcal/Mol und muss mit der Differenz der in Tabelle 1 angeführten freien Aktivierungsenthalpien ΔG^\ddagger übereinstimmen.

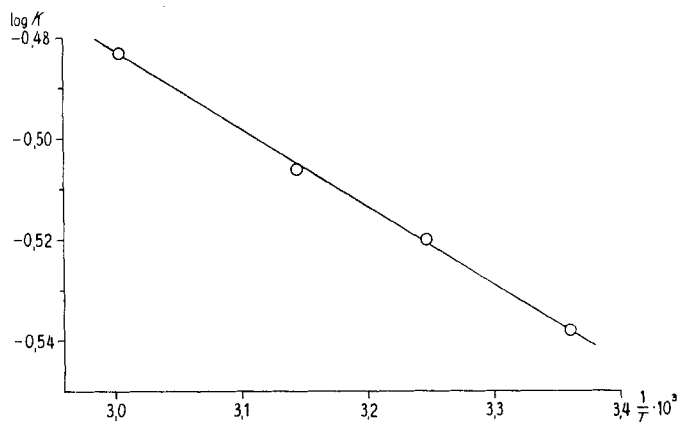


Fig. 4. Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten K

Nach der getroffenen stereochemischen Zuordnung ist das Isomere A mit *pseudo-äquatorialem* Sauerstoffatom in wässriger Lösung bei 25° um 0,75 kcal/Mol stabiler als das Isomere B mit *pseudo-axialem* Sauerstoffatom. Die Bevorzugung der *pseudo-äquatorialen* Lage bei den vorliegenden Dibenzothiazepinen entspricht den bei Thioxanthensulfoxiden gemachten Feststellungen [6].

Experimentelles. — 1. *Allgemeines.* Als Ausgangssubstanz für alle Versuche diente ein nach [2] hergestelltes Va. Dieses bestand zu 98,1% aus dem Isomeren A und zu 1,9% aus dem Isomeren B (vgl. 3.). Die IR-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-Gerät PE-21 in Chloroform aufgenommen (4-proz. Lösungen, Schichtdicke 0,20 mm). Die UV-spektroskopischen Messungen erfolgten auf einem ZEISS PMQ II bei 300 nm. Die pK_a^{MCS} -Werte wurden nach der von SIMON [7] beschriebenen Methode bestimmt (Konzentration der Messlösung $2,25 \cdot 10^{-3}$ M). Alle chromatographischen Untersuchungen wurden auf Dünnschicht ausgeführt: Alox F 254 «ANTEC»; Heptan/Chloroform/Methanol-(65 + 35 + 20). Nach Trocknen der Platte wurde mit demselben Fließmittel rechromatographiert. Rf-Werte: A = 0,36 und B = 0,43.

2. *Herstellung von Vb.* Eine 4-proz. Lösung von Va in Chloroform wurde 6 Std. unter Rückfluss erhitzt und nach dem Erkalten chromatographiert. Die Zone des Isomeren B wurde abgehoben und mit Chloroform/Methanol-(1 + 1) eluiert. Die Eluate wurden im Vakuum eingengt, nochmals chromatographiert und die Zone des Isomeren B isoliert. Das Endprodukt Vb bestand zu 92% aus dem Isomeren B und zu 8% aus dem Isomeren A.

3. *Bestimmung der Isomerenanteile.* 20 μ l der 1-proz. Lösungen wurden chromatographiert. Die Zonen der beiden Isomeren wurden unter UV.-Licht markiert, die Schichten in ein Glasröhrchen abgesogen und mit Chloroform/Methanol-(1 + 1) in einen 5-ml-Messkolben eluiert. Die Lösungen wurden zur Marke aufgefüllt und in 1-cm-Quarzküvetten bei 300 nm die Extinktionen gemessen. Bei dieser Wellenlänge sind die molaren Extinktionskoeffizienten von A und B gleich. Nach Abzug eines mit derselben Schicht bestimmten Blindwertes wurde die Summe der beiden Extinktionen gleich 1 gesetzt und aus den Messwerten die Molenbrüche berechnet. Die Standardabweichung dieser Bestimmung beträgt $\pm 1,5\%$.

4. *Untersuchungen in Chloroform.* 1-proz. Lösungen von Va oder Vb in Chloroform wurden unter Rückfluss erhitzt und in regelmässigen Abständen Proben entnommen und sofort die Isomerenanteile bestimmt.

5. *Untersuchungen in wässriger Lösung.* 1-proz. Lösungen von Va wurden in Ampullen eingeschmolzen und in Thermostatenbädern bei 25°, 35°, 45° und 60° $\pm 0,1^\circ$ aufbewahrt. Zu den in Tabelle 2 angegebenen Zeiten wurden je 2 Proben entnommen, rasch abgekühlt und die Isomeren-

anteile bestimmt. Die Lage des Gleichgewichtes wurde in je 6 Lösungen nach 30 Std. (Versuche bei 45° und 60°) und nach 100 Std. (Versuche bei 25° und 35°) untersucht. Ergebnisse s. Tabelle 2.

Tabelle 2. *Ergebnisse der Versuche in wässriger Lösung*

	Std.	Versuchstemperaturen			
		25°	35°	45°	60°
x_B	1	–	0,047	0,121	–
	2	0,019	0,080	0,180	–
	3	0,029	0,125	0,213	–
	4	0,048	0,136	0,222	–
	5	0,066	0,155	0,231	–
	6	0,076	0,179	0,235	–
	7	0,087	0,185	–	–
	8	0,096	0,208	–	–
$x_{B(G)}$		0,225	0,232	0,238	0,248

x_B : Molenbruch des Isomeren B (Mittelwerte von je 2 Proben)

$x_{B(G)}$: Molenbruch des Isomeren B im Gleichgewicht (Mittelwerte von je 6 Proben)

Wir danken Herrn TH. JAUNER für seine exakte experimentelle Mitarbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. KÜNZLE & J. SCHMUTZ, *Helv.* **52**, 622 (1969).
- [2] R. GAUCH, F. HUNZIKER, H. LEHNER, W. MICHAELIS & O. SCHINDLER, *Il Farmaco*, Ed. pratica **24**, 92 (1969).
- [3] R. GAUCH & H. LEHNER, *Il Farmaco*, Ed. pratica **24**, 100 (1969).
- [4] T. CAIRNS, G. EGLINTON & D. T. GIBSON, *Spectrochim. Acta* **20**, 159 (1964); W. MICHAELIS, O. SCHINDLER & R. SIGNER, *Helv.* **49**, 42 (1966).
- [5] A. A. FROST & R. G. PEARSON, «Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen», Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, 1964, p. 91 und p. 173.
- [6] A. L. TERNAY, L. ENS, J. HERRMANN & S. EVANS, *J. org. Chemistry* **34**, 940 (1969).
- [7] W. SIMON, G. H. LYSSY, A. MÖRIKOFER & E. HEILBRONNER, «Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve/Wasser», Juris-Verlag, Zürich 1959.

250. La migration de groupes carboxamides lors de la transposition benzilique d'amides α,β -dicarbonylés

24e Communication sur les réductones et les composés tricarbonylés-1, 2, 3 [1]

par H. Dahn et S. Karoui¹⁾

Institut de chimie organique de l'Université, Lausanne

(15 X 69)

Summary. Under the conditions of the benzilic acid rearrangement, α,β -diketobutyryl-di-phenylamide (Ia) and -N-methylanilide (Ib) are transformed into tartronic acid derivatives (VI), which decarboxylate to lactamides VII. It is proved by ¹⁴C-labelling of Ia, that the reaction takes place by carbonamide group migration.

¹⁾ Extrait de la thèse S. KAROUI, Lausanne 1969.