

Notiz über Synthese, Eigenschaften und Reaktionen des 4-Methoxy-2-phenyl-1,5-benzothiazepins¹⁾

Hans Hofmann*, Herbert Fischer und Matthias Bremer

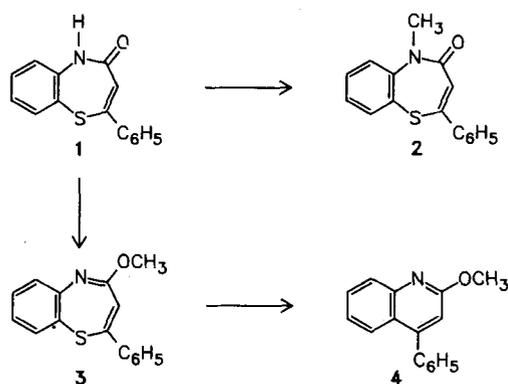
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg,
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

Eingegangen am 25. Juni 1987

Note on the Synthesis, Properties, and Reactions of 4-Methoxy-2-phenyl-1,5-benzothiazepine¹⁾

The title compound **3** is synthesized by *O*-alkylation of the corresponding lactam **1**. The behaviour of **3** is different from a compound with the same formula which has been published recently in this journal²; the structure of **3** therefore was confirmed by X-ray structure determination.

In einer kürzlich in dieser Zeitschrift erschienenen Mitteilung über „Umlagerungen und komplexe Eliminierungen mit 1,5-Benzothiazepin-4-onen“²⁾ wird unter anderem auch über Synthese und Reaktionen eines 4-Methoxy-2-phenyl-1,5-benzothiazepins berichtet, welches durch Erhitzen des entsprechenden *N*-Methylactams **2** in Eisessig (24 h bei 150°C) gewonnen wurde³⁾. Wir haben uns in einem anderen Zusammenhang ebenfalls mit dem 1,5-Benzothiazepin-Ringsystem beschäftigt^{4,5)} und müssen feststellen, daß das von uns dargestellte 4-Methoxy-2-phenyl-1,5-benzothiazepin (**3**) weder in seinem reaktiven Verhalten, noch in den spektroskopischen Daten mit den Angaben in Lit.²⁾ übereinstimmt. Zur Sicherheit haben wir daher nach dem Bekanntwerden der genannten Mitteilung noch eine Kristallstrukturuntersuchung unserer Verbindung **3** durchgeführt, die unsere Vorstellungen zur Struktur eindeutig bestätigt und gleichzeitig die in Analogie zu den 1-Benzothiazepinen⁶⁾ zu erwartende Boot-Konformation des 1,5-Benzothiazepin-Siebenrings beweist.



Als Ausgangsmaterial diente das bekannte⁷⁾ Lactam **1**, aus dem man durch Umsetzung mit Natriumamid und Methyljodid das *N*-Methylactam **2**⁸⁾ sowie mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat das 1,5-Benzothiazepin **3** erhält. Charakteristisch für **2** sind im IR-Spektrum (KBr) die $\nu_{C=O} = 1630 \text{ cm}^{-1}$, im ¹H-NMR-Spektrum (CS₂) die Singulets bei $\delta = 3.39$ (NCH₃) und 6.29 (1H, 3-H) sowie im ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃) die Signale bei $\delta = 37.52$ (NCH₃) und 167.60 (C-4)⁹⁾. Die signifikanten Daten von **3** sind die $\nu_{C=N} = 1613 \text{ cm}^{-1}$, die ¹H-NMR-Singulets bei $\delta = 3.81$ (OCH₃) und bei

6.24 (1H, 3-H) sowie die ¹³C-NMR-Signale bei $\delta = 53.24$ (OCH₃) und bei 161.59 (C-4)¹⁰⁾. Im Gegensatz zur Kauppschen Substanz beobachtet man im UV-Spektrum von **3** erst unterhalb von 300 nm eine signifikante Absorption mit $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 261 \text{ nm} (4.35)$, 255 (4.40), 248 (4.33) und 234 (4.25)^{10,11)}. Verbindung **3** ist relativ hydrolysestabil, so daß man wäßrig aufarbeiten und an Kieselgel (mit Dichlormethan als mobile Phase) chromatographieren konnte. Diese Eigenschaften und die spektroskopischen Daten stehen voll im Einklang mit denen des 4-Methoxy-1,5-benzothiazepins⁵⁾ und des 2,7-Di-*tert*-butyl-5-methoxy-1,4-thiazepins¹²⁾. Wie die analogen 1-Benzothiazepine¹³⁾ und die in Lit.⁵⁾ sowie Lit.¹²⁾ beschriebenen Analoga eliminiert auch **3** beim Erhitzen Schwefel, allerdings erst ab etwa 140°C, und man erhält das entsprechende Chinolin **4**¹⁴⁾.

Die Strukturbestimmung brachte folgendes Ergebnis¹⁷⁾: Verbindung **3** kristallisiert monoklin in der Raumgruppe *P*2₁/*c* mit den Gitterkonstanten $a = 1237.2(5)$, $b = 1496.9(7)$, $c = 1556.8(6)$ pm sowie $\beta = 113.16(3)^\circ$. Die Zelle enthält $Z = 8$ Formeleinheiten, $d_{\text{ber}} = 1.34 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$.

Tab. 1. Winkel α und β [°] zwischen den Molekülebenen

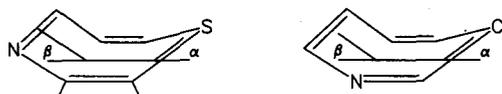
	α	β
3	51.4	38.8
1-Benzothiazepin ^{6a)}	49.1	30.0
1-Benzothiazepin-1-oxid ^{6b)}	58.6	40.8
3 <i>H</i> -Azepine ¹⁵⁾	55	31
	57	32

Tab. 2. Bindungsabstände [pm] im Siebenring von **3** und Vergleichsdaten

	Aryl/S	S/C-2	C-2/C-3	C-3/C-4	C-4/N	N/Aryl
3	177.4(5)	177.9(5)	133.8(7)	147.6(7)	126.2(7)	139.5(6)
1-Benzothiazepin ^{6a)}	177.3	178.1	132.1	144.8		
3 <i>H</i> -Azepine ¹⁵⁾					127.9	127.7

Tab. 3. Bindungswinkel [°] im Siebenring von **3** und Vergleichsdaten

Bindungswinkel	Aryl/S/C-2	C-4/N/Aryl
3	97.1	121.4
1-Benzothiazepin ^{6a)}	101.1	
1-Benzothiazepin-1-oxid ^{6b)}	94	
3 <i>H</i> -Azepine ¹⁵⁾		121.4
		122.0



Die Bindungsabstände und einige Bindungswinkel im Siebenring sind in den Tab. 2 und 3 zusammengefaßt. Dabei fällt auf, daß der Bindungswinkel der Thioether-Funktion mit 97.1° erheblich kleiner als im 1-Benzothiepin ist und sich dem Bindungswinkel der Sulfidgruppe eines 1-Benzothiepin-1-oxids nähert; dies könnte eine Folge der induktiven Beeinflussung durch die Lactimether-Funktion sein. Die anderen Daten entsprechen der Erwartung; dies gilt auch für die Winkel, mit denen „Bug“ und „Heck“ des bootförmig gewölbten Siebenrings aus der Ebene der verbleibenden Ringatome aufragen (vgl. Tab. 1).

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für seine Unterstützung.

Experimenteller Teil

Das zur Kristallstrukturbestimmung benützte **3** war aus Petroläther kristallisiert. Zur Messung gelangte ein blaßgelbes Plättchen, $0.2 \times 0.4 \times 0.6$ mm, dessen Zellparameter auf der Basis von 16 Reflexen mit einem Nicolet-R-3m/V-Vierkreisdiffraktometer bestimmt wurden. 6525 Reflexe wurden nach dem ω -Verfahren (Mo- K_α , Graphit-Monochromator) mit einer Scan-Geschwindigkeit zwischen 2.0 und $15^\circ \cdot \text{min}^{-1}$ im Bereich $4^\circ \leq 2\theta \leq 54^\circ$ gemessen. Dabei wurden 2958 Reflexe mit $F > 5\sigma(F)$ beobachtet; $R = 0.054$, $R_w = 0.054$ (410 verfeinerte Parameter). Die Auswertung erfolgte mit dem Rechenprogramm SHELXS-86.

Tab. 4. Atomkoordinaten [$\times 10^4$] und äquivalente isotrope Thermalparameter [$\text{pm}^2 \times 10^{-1}$]. Äquivalente isotrope U berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors

	x	y	z	$U(\text{eq})$
S(001)	3815(1)	2117(1)	2499(1)	50(1)
C(002)	5577(4)	2780(4)	3545(5)	52(2)
O(001)	3647(3)	311(3)	-104(3)	60(2)
C(003)	6500(4)	2919(5)	3664(5)	62(3)
C(005)	6194(4)	2054(4)	1908(5)	57(3)
C(016)	4016(4)	1054(4)	4779(5)	52(2)
N(001)	4699(3)	1420(3)	789(4)	46(2)
C(011)	3774(3)	563(4)	3742(4)	40(2)
C(012)	3475(4)	-317(4)	3727(5)	52(2)
C(006)	5265(3)	1902(3)	1778(5)	44(2)
C(010)	3879(3)	938(3)	2694(5)	42(2)
C(009)	4046(4)	440(4)	1900(5)	48(2)
C(014)	3680(4)	-200(5)	5738(5)	61(3)
C(004)	6805(4)	2550(4)	2856(6)	64(3)
C(008)	3752(5)	539(5)	-1180(5)	69(3)
C(013)	3440(4)	-696(4)	4726(5)	57(3)
C(007)	4171(4)	804(4)	862(5)	48(2)
C(001)	4976(4)	2280(3)	2612(5)	43(2)
C(015)	3973(5)	668(5)	5767(5)	65(3)
S(101)	8877(1)	2902(1)	1405(1)	51(1)
C(105)	11220(4)	3006(4)	4382(5)	60(3)
O(101)	8638(3)	4714(3)	3755(3)	57(2)
C(102)	10639(4)	2221(4)	2176(6)	57(3)
C(111)	8827(3)	4446(4)	89(5)	43(2)
C(116)	8964(4)	3913(4)	-756(5)	61(3)
C(103)	11561(5)	2099(5)	3001(6)	67(3)
N(101)	9714(3)	3618(3)	3974(4)	48(2)
C(107)	9191(4)	4227(4)	3352(5)	47(2)
C(110)	8947(3)	4076(4)	1254(5)	42(2)
C(112)	8592(4)	5333(4)	-179(5)	58(3)
C(114)	8643(4)	5171(5)	-2062(6)	68(3)
C(108)	8669(4)	4473(5)	4896(5)	64(3)
C(113)	8505(5)	5701(5)	-1242(6)	65(3)
C(104)	11853(5)	2498(5)	4089(6)	68(3)
C(109)	9098(4)	4582(4)	2199(5)	47(2)
C(106)	10294(4)	3137(4)	3577(5)	47(2)
C(101)	10031(4)	2745(4)	2478(5)	47(2)
C(115)	8876(5)	4291(5)	-1822(6)	72(3)

Alle experimentellen Details des nachfolgenden präparativen Abschnitts entsprechen denen der vorangehenden Mitteilungen^{1,5}.

2-Phenyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (1): Aus 20.0 g (0.16 mol) 2-Mercaptoanilin und 23.4 g (0.16 mol) Phenylpropionsäure wie in Lit.⁷ beschrieben dargestellt. Das aus Acetonitril erhaltene Kristallisat (12.4 g, 31%) wurde noch aus Dimethylformamid umkristallisiert; Schmp. $218-220^\circ\text{C}$ (Lit.⁷) Schmp. $220-222^\circ\text{C}$. — IR (KBr): 1661 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 6.56$ (s; 1H, 3-H), 7.5 (m; 9H, Aryl-H), 10.53 (breit; NH). — MS (70 eV): m/z (%) = 253 (89) [M^+], 252 (15) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 225 (100) [$\text{M}^+ - \text{CO}$].

5-Methyl-2-phenyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (2): Aus 0.25 g (10.9 mmol) Natrium und überschüssigem Ammoniak wurde wie üblich Natriumamid dargestellt, welches nach Zusatz von 50 ml THF und Abdampfen des Ammoniaks in eine Natriumamid-Dispersion in THF übergeführt wurde. Dazu tropfte man bei 0°C innerhalb von 15 min eine Lösung von 2.0 g (7.9 mmol) **1** in 150 ml THF und rührte noch 1 h bei dieser Temp. Danach gab man bei der gleichen Temp. im Verlauf von 10 min eine Lösung von 0.72 ml (11.4 mmol) Methyljodid in 10 ml THF hinzu und rührte den Ansatz über Nacht bei Raumtemp. Danach wurde das THF durch Dichlormethan ersetzt, der Ansatz mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Den öligen Abdampfückstand versetzte man mit einem Tropfen Methanol und ließ ihn zur Kristallisation bei -25°C stehen. Das Kristallisat, 1.48 g (70%), ergab aus Petroläther/Ether analysenreines **2** mit Schmp. $85-85.5^\circ\text{C}$. — IR (KBr): 1630 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CS_2): $\delta = 3.39$ (s; NCH_3), 6.29 (s; 1H, 3-H), 7.20 (m; 7H, Aryl-H), 7.55 (m; 2H, Aryl-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 37.52$ (NCH_3), 123.83–151.25 (die Signale für C-3 und die aromatischen C-Atome), 137.54 (C-2), 167.60 (C-4). — MS (70 eV): m/z (%) = 267 (100) [M^+], 266 (8) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 239 (45) [$\text{M}^+ - \text{CO}$].

4-Methoxy-2-phenyl-1,5-benzothiazepin (3): Zu einer gerührten Suspension von 5.0 g (19.7 mmol) **1** in 300 ml Dichlormethan gab man bei Raumtemp. auf einmal 3.2 g (21.6 mmol) Trimethylxonium-tetrafluoroborat¹⁶ und rührte den Ansatz noch 24 h bei Raumtemp. Danach wurde mit konz. Kaliumcarbonat-Lösung aufgearbeitet und dann das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der gelbe, ölige Rückstand kristallisierte spontan und wurde aus ca. 70 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt so 4.75 g (90%) reines **3** mit Schmp. $91-92^\circ\text{C}$. — IR (KBr): 1613 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CS_2): $\delta = 3.81$ (s; OCH_3), 6.24 (s; 1H, 3-H), 7.30 (m; 7H, Aryl-H), 7.73 (m; 2H, Aryl-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 53.24$ (OCH_3), 120.61–151.05 (die Signale für C-3 und die aromatischen C-Atome), 137.97 (C-2), 161.59 (C-4). — MS (70 eV): m/z (%) = 267 (100) [M^+], 266 (64) [$\text{M}^+ - \text{H}$].

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NOS}$ (267.3) Ber. C 71.88 H 4.90 N 5.24
Gef. C 71.79 H 5.04 N 5.28

2-Methoxy-4-phenylchinolin (4): Eine Lösung von 1.3 g (4.9 mmol) **3** in 50 ml absolutem Cumol wurde 14 h unter Rückfluß erhitzt und danach der Abdampfückstand mit Schwefelkohlenstoff bei -25°C kristallisiert. Man erhielt so 0.82 g (72%) **4**, das nach Umkristallisieren aus Methanol bei $78-80^\circ\text{C}$ schmolz (Lit.¹⁴) Schmp. $80-81^\circ\text{C}$. — $^1\text{H-NMR}$ (CS_2): $\delta = 3.98$ (s; OCH_3), 6.71 (s; 1H, 3-H), 7.35 (m; 7H, Aryl-H), 7.46 (m; 2H, Aryl-H). — MS (70 eV): m/z (%) = 235 (100) [M^+].

CAS-Registry-Nummern

1: 5667-03-8 / **2:** 30752-15-9 / **3:** 104505-69-3 / **4:** 41443-48-5

¹⁾ 32. Mitteilung über Heterocyclische Siebenring-Verbindungen. — 31. Mitteilung: H. Hofmann, H. Djafari, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 505.

- ²⁾ G. Kaupp, E. Gründken, D. Matthies, *Chem. Ber.* **119** (1986) 3109.
- ³⁾ Es sind dies die Verbindungen **8** bzw. **11** der Lit.²⁾
- ⁴⁾ H. Fischer, *Diplomarbeit*, Univ. Erlangen-Nürnberg, 1986.
- ⁵⁾ H. Hofmann, H. Fischer, *Z. Naturforsch., Teil B*, **42** (1987) 217.
- ⁶⁾ Vgl. ^{6a)} N. Yasuoka, Y. Kai, N. Kasai, T. Tatsuoka, I. Murata, *Angew. Chem.* **88** (1976) 295; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15** (1976) 297. — ^{6b)} H. Hofmann, R. Böhm, E. Wilhelm, *Chem. Ber.* **111** (1978) 309.
- ⁷⁾ J. Krapcho, C. F. Turk, *J. Med. Chem.* **9** (1966) 191.
- ⁸⁾ H. Kugita, H. Inoue, M. Ikezaki, M. Konda, S. Takeo, *Chem. Pharm. Bull.* **18** (1970) 2284 [*Chem. Abstr.* **74** (1971) 53750d].
- ⁹⁾ In Lit.²⁾ werden für die entsprechende Verbindung **8** folgende Daten angegeben: Schmp. 72–74°C (unser Wert: 85–85.5°C); $\nu_{C=O} = 1640 \text{ cm}^{-1}$ (KBr); $\delta = 3.51$ (NCH₃) und 6.45 (3-H) (CDCl₃).
- ¹⁰⁾ In Lit.²⁾ werden für die formelmäßig entsprechende Verbindung **11** folgende Daten angegeben: Schmp. 176–177°C (unser Wert: 91–92°C); $\delta = 3.68$ (OCH₃) und 6.55 (3-H) (CDCl₃); λ_{max} (lg ϵ) = 241 nm (4.30), 255 (sh, 4.12), 275 (sh, 3.63), 377 (4.49) (CH₂Cl₂).
- ¹¹⁾ Beim unsubstituierten 4-Methoxy-1,5-benzothiazepin ist die UV-Absorption infolge der fehlenden Phenylkonjugation jedoch deutlich schwächer als in **3** und die Maxima sind nur noch als Schultern einer fast unstrukturierten Absorptionskurve ausgeprägt: λ_{max} (lg ϵ) = 226 nm (sh, 4.12), 243 (sh, 3.97), 262 (sh, 3.68) (CH₃CN); vgl. dazu Lit.⁴⁾
- ¹²⁾ K. Yamamoto, S. Yamazaki, H. Oseido, I. Murata, *Angew. Chem.* **98** (1986) 639; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 635.
- ¹³⁾ Vgl. H. Hofmann, H. Djafari, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 599, und die dort zitierte Literatur.
- ¹⁴⁾ F. Boberg, W. v. Grenzkow, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 256.
- ¹⁵⁾ Vgl. z. B. E. Carstensen-Oeser, *Chem. Ber.* **105** (1972) 982; H. J. Lindner, B. v. Groß, *ibid.* **106** (1973) 1033.
- ¹⁶⁾ T. J. Curphey, *Org. Synth.* **51** (1971) 142.
- ¹⁷⁾ Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 52577, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

[189/87]