

# Synthese und Eigenschaften von 5-Methoxy-1,4-benzothiazepin und von 5-Methoxy-1-methyl-1,4-benzothiazepinium-tetrafluorborat

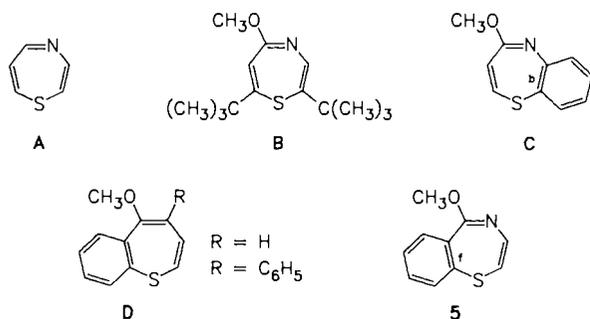
Hans Hofmann\* und Herbert Fischer

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

Eingegangen am 19. Mai 1988

Aus dem Amid-acetal **2** erhält man durch säurekatalysierte Cyclisierung das Siebenringlactam **3**, das mit Natriumhydrid/Methyliodid zu **4** *N*-methyliert werden konnte. Umsetzung von **3** mit Trimethyloxonium-tetrafluorborat liefert das im Titel genannte Thiazepin **5**, dessen thermische Stabilität mit der des isomeren 4-Methoxy-1,5-benzothiazepins **C** verglichen wurde. Verbindung **5** kann zum Sulfon **6** oxidiert werden; die Thermolyse von **5** verläuft unter Entschwefelung und man erhält 1-Methoxyisochinolin (**8**). Weitergehende Alkylierung von **5** mit Methyljodid/Silbertetrafluorborat führt zum Sulfonium-Salz **7**, das bei der Thermolyse in Acetonitril zu 1-Methoxy-4-(methylthio)isochinolin (**9**) umgelagert wird.

Vor kurzem haben wir Synthese und Eigenschaften des thermisch bis etwa 70°C stabilen 4-Methoxy-1,5-benzothiazepins **C** beschrieben<sup>1,2)</sup>, das wie das etwas stabilere 2,7-Di-*tert*-butyl-5-methoxy-1,4-thiazepin **B**<sup>3)</sup> ein stabiler Vertreter des noch unbekanntenen, thermisch wohl sehr instabilen 1,4-Thiazepins **A** ist.



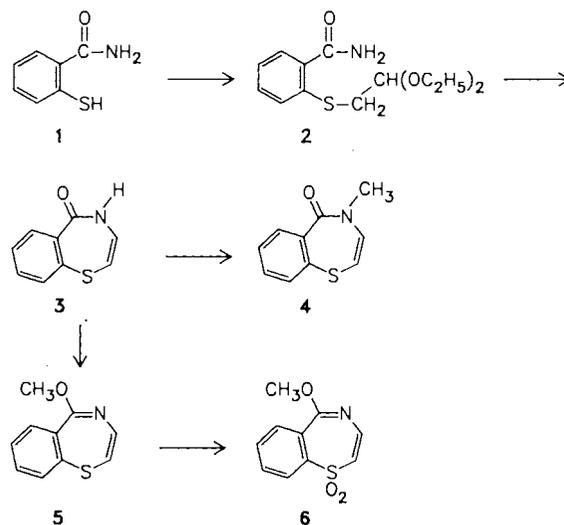
Die Verbindungen **B** und **C** eliminieren wie die gleichfalls thermisch labilen 2,7-Di-*tert*-butyl-<sup>4)</sup> und 1-Benzothiepine **D**<sup>5)</sup> bei Erwärmen Schwefel unter Bildung der entsprechenden *N*-Heterocyclen bzw. Aromaten, und man darf wohl annehmen, daß hierfür die gleichen Ursachen verantwortlich sind. Mit der Untersuchung des zu **C** isomeren Titel-Thiazepins **5** wollten wir nicht nur den Einfluß einer unterschiedlichen Anellierung auf die Stabilität des 1,4-Thiazepin-Ringsystems feststellen, sondern darüber hinaus auch die Basis für direkte Vergleiche mit dem 1-Benzothiepin-Ringsystem schaffen, insbesondere auch im Hinblick auf die Al-

## Heterocyclic Seven-Membered Ring Compounds, XXXIII<sup>1)</sup>. – Synthesis and Properties of 5-Methoxy-1,4-benzothiazepine and of 5-Methoxy-1-methyl-1,4-benzothiazepinium Tetrafluoroborate

Acid-catalyzed cyclisation of the amide acetal **2** yields the seven-membered ring lactam **3** which could be *N*-methylated to give compound **4** by treatment with sodium hydride/methyl iodide. On reaction with trimethyloxonium tetrafluoroborate, **3** was *O*-alkylated to yield the title thiazepine **5**, the thermal stability of which is compared with that of the isomeric 4-methoxy-1,5-benzothiazepine **C**. Compound **5** could be oxidized to give the sulfone **6**; thermolysis of **5** leads to sulfur and 1-methoxyisochinoline (**8**). Alkylation of **5** with methyl iodide/silver tetrafluoroborate yields the sulfonium salt **7** which rearranges to 1-methoxy-4-(methylthio)isochinoline (**9**) on heating in acetonitrile.

kylierbarkeit am Schwefel, die Wege des thermischen Zerfalls und mögliche Photoumlagerungen.

Zur Darstellung des als Relais-Substanz benötigten Lactams **3** haben wir das in situ aus dem entsprechenden Disulfid<sup>6)</sup> hergestellten 2-Mercaptobenzamid (**1**) mit Bromacetaldehyd-diethylacetal zum Thioether **2** umgesetzt, der beim Erhitzen mit *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol glatt zum gewünschten 1,4-Benzothiazepin-5(4*H*)-on (**3**) cyclisiert werden konnte.



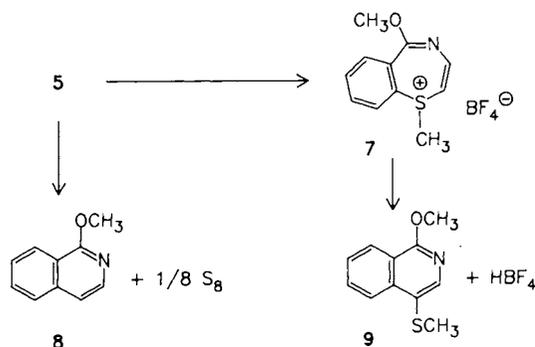
Die selektive *N*-Methylierung der Lactamfunktion zu **4** gelang problemlos mit Natriumhydrid/Methyliodid in Te-

trahydrofuran. Alternativ dazu wurde das gewünschte 5-Methoxy-1,4-benzothiazepin (**5**)<sup>7</sup> durch Alkylierung von **3** mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat<sup>9</sup> mit hoher Ausbeute als gelbes Öl erhalten, das wie die isomere Verbindung **C** nicht kristallisierte. Die Daten in Tab. 1 zeigen, daß man auch hier, wie schon in der 1,5-Benzothiazepin-Reihe<sup>1,2</sup>, auf Grund der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren eindeutig zwischen *O*-, *N*- oder *S*-Alkylierung unterscheiden kann. Wie beim isomeren **C** beobachtet man auch im UV-Spektrum von **5** erst unterhalb von 300 nm eine nennenswerte Absorption (siehe Experimenteller Teil). Verbindung **5** konnte mit *m*-Chlorperbenzoesäure glatt zu dem thermisch stabilen, gut kristallisierten Sulfon **6** oxidiert werden.

Tab. 1. <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Daten der XCH<sub>3</sub>-Funktion in den Verbindungen **4**, **5** und **7** im Vergleich zu den isomeren Analogen der 1,5-Benzothiazepin-Reihe

Verbindung (XCH <sub>3</sub> -Funktion)	<sup>1</sup> H-NMR [ppm]	<sup>13</sup> C-NMR [ppm]
<b>4</b> (NCH <sub>3</sub> )	3.13 (CS <sub>2</sub> )	36.61 (CDCl <sub>3</sub> )
5-Methyl-1,5-benzothiazepin-4( <i>5H</i> )-on <sup>21</sup> (NCH <sub>3</sub> )	3.31 (CS <sub>2</sub> )	37.83 (CDCl <sub>3</sub> )
<b>5</b> (OCH <sub>3</sub> )	3.83 (CS <sub>2</sub> )	53.63 (CDCl <sub>3</sub> )
<b>C</b> <sup>1,2</sup> (OCH <sub>3</sub> )	3.75 (CS <sub>2</sub> )	53.06 (CDCl <sub>3</sub> )
<b>7</b> ( <sup>+</sup> SCH <sub>3</sub> ) (OCH <sub>3</sub> )	3.22 (CD <sub>3</sub> CN) 4.10 (CD <sub>3</sub> CN)	22.72 (CD <sub>3</sub> CN) <sup>11</sup> 56.21 (CD <sub>3</sub> CN)

Als nächstes interessierte nun, ob eine weitere Methylierung an der Imino- oder an der Thioetherfunktion erfolgen würde. Hierbei zeigte sich, daß das Trimethyloxonium-tetrafluoroborat nicht sehr selektiv reagiert; wir erhielten damit ein 1:1-Gemisch der beiden Alkylierungsprodukte, das nicht vollständig aufgetrennt werden konnte. Dagegen führte die Umsetzung von **5** mit Methyljodid/Silbertetrafluoroborat glatt und ausreichend selektiv (9:1) zum gewünschten 1-Methyl-1,4-benzothiazepinium-Salz **7**, für dessen Struktur insbesondere das nach hohem Feld verschobene <sup>+</sup>SCH<sub>3</sub>-Signal im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum<sup>11</sup>) beweisend ist (vgl. dazu die Tab. 1).



Wie das isomere **C**<sup>1,2</sup>) verliert auch Verbindung **5** beim Erhitzen Schwefel und man erhält in glatter Reaktion als einziges Produkt das 1-Methoxyisochinolin (**8**) als farbloses Öl, das anhand seiner spektroskopischen Eigenschaften und durch Vergleich seines kristallisierten Pikrats mit einem

Vergleichspräparat<sup>12</sup>) identifiziert wurde. Diese Reaktion verläuft bei 105°C in [D<sub>6</sub>]Benzol nach erster Ordnung mit  $k = 1.63 \cdot 10^{-4} \text{ [s}^{-1}] (\pm 5\%)$ . Damit erweist sich Verbindung **5** als thermisch instabiler als das isomere **C**, das unter den gleichen Bedingungen ebenfalls nach erster Ordnung mit  $k = 4.0 \cdot 10^{-5} \text{ [s}^{-1}] (\pm 5\%)$  2-Methoxychinolin und Schwefel ergibt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit MNDO-Rechnungen<sup>13</sup>) an den beiden unsubstituierten Grundkörpern<sup>14</sup>), die für das instabilere **5** sowohl eine etwas höhere Bildungsenthalpie, als auch eine kleinere Reaktionsenthalpie für die der Schwefeleliminierung vorauslaufende, geschwindigkeitsbestimmende Valenzisomerisierung zum entsprechenden heterocyclischen Episulfid erwarten lassen<sup>15,16</sup>). Wichtig erscheint noch der Hinweis, daß das vergleichbare 5-Methoxy-1-benzothiazepin (**D**, R = H) schon bei 75°C (in [D<sub>12</sub>]Cyclohexan) mit etwa der doppelten Geschwindigkeit wie **5** Schwefel eliminiert ( $k = 2.96 \cdot 10^{-4} \text{ [s}^{-1}] (\pm 10\%)$ )<sup>17</sup>) und sich damit als erheblich instabiler als **5** erweist, obgleich man auf den ersten Blick erwartet hätte, daß die Aza-Funktion in Verbindung **5** zu einer Destabilisierung des Ringsystems im Vergleich zu **D** führen würde<sup>18</sup>). Weiterhin fällt auf, daß es uns bisher nicht gelungen ist, die Thermolyse von Verbindung **5** alternativ zur Schwefeleliminierung (unter Bildung von **8**) auch so zu leiten, daß die Schwefelfunktion als Mercaptangruppe am ringverengten System erhalten bleibt, wie dies bei den Verbindungen **D** möglich ist<sup>17</sup>). Dagegen liefert die Thermolyse des erwartungsgemäß stabileren Salzes **7** nach 6 h bei 110°C in Acetonitril das erwartete<sup>19</sup>) 1-Methoxy-4-(methylthio)isochinolin (**9**), das allerdings bei dieser Temperatur durch die entstehende Säure zum Teil Polykondensation erleidet und daher nur mit ca. 24% Ausbeute als gelbes Öl erhalten wird.

## Experimenteller Teil

IR-Spektren: Beckman-Acculab 8. – UV-Spektren: Beckman DU 8. – <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Jeol-Geräte JNM-PMX 60, C 60 HL, PFT-100 H. – Massenspektren: Varian-MAT CH 4 B oder 311 A. – Zur Chromatographie wurde Kieselgel (Silica Woelm bzw. ICN, 100–200 aktiv) benützt. – Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden in einem Metallblock nach Linström ermittelt. – Die Elementaranalysen führte Frau R. Schmidt mit einem C,H,N-Mikroautomat der Fa. Heraeus aus. – Alle Reaktionen wurden unter trockenem N<sub>2</sub> durchgeführt.

2-(2,2-Diethoxyethylthio)benzamid (**2**): Unter Rühren tropfte man zu einer auf 60°C erwärmten Suspension von 21.0 g (69 mmol) Diphenyldisulfid-2,2'-dicarboxamid<sup>6</sup>) in 300 ml 96proz. Ethanol innerhalb von 6 h insgesamt 4.5 g (0.12 mol) NaBH<sub>4</sub> in 0.5 g Portionen, jeweils gelöst in 20 ml absolutem Ethanol, wobei das Edukt in Lösung ging. Danach wurde die Reaktionstemp. im Verlauf von 30 min auf 80°C erhöht, 24.5 ml (0.16 mol) Bromacetaldehyd-diethylacetal hinzugegeben und der Ansatz 13 h bei dieser Temp. gerührt. Anschließend wurde das gelbbraune Reaktionsgemisch i. Vak. eingeeengt, mit ca. 400 ml Dichlormethan versetzt und mit 200 ml KHCO<sub>3</sub>-Lösung (ca. 15proz.) ausgeschüttelt. Nachdem man die wäßrige Phase noch dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert hatte, wurden die organischen Phasen vereinigt, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das von selbst kristallisierende Rohprodukt wurde aus etwa 20 ml Isopropylalkohol umkristallisiert, und man erhielt so 29.7 g (80%) orangefarbenes **2** mit Schmp. 90–94°C.

Eine weitere Kristallisation aus Diisopropylether lieferte eine fast farblose Analysenprobe vom Schmp. 93–95°C. – IR (KBr): 1675, 1655 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.12 (t, 7.0 Hz; 6H), 3.13 (d, 6.2 Hz; 2H), 3.54 (m<sub>c</sub>; 4H), 4.65 (m<sub>c</sub>; 1H), 7.05 (breit, NH; 2H), 7.42 (m<sub>c</sub>; 4H). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 269 (48) [M<sup>+</sup>].

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S (269.3) Ber. C 57.96 H 7.11 N 5.20  
Gef. C 57.78 H 7.25 N 5.20

**1,4-Benzothiazepin-5(4H)-on (3):** Eine unter Erwärmen hergestellte Lösung von 32.0 g (0.12 mol) **2** in 1.5 l wasserfreiem Toluol wurde nach Zugabe von 1.0 g (6 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure 15 h unter Rückfluß erhitzt, wobei nach und nach ca. 30 ml eines Ethanol/Toluol-Gemisches abdestilliert wurden. Danach wurde der weinrote Ansatz mit 60 ml einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung intensiv gerührt und der wäßrige Anteil noch zweimal mit je 30 ml Toluol ausgeschüttelt. Die vereinigten Toluolextrakte wurden dann i. Vak. eingedampft, und der rotbraune Rückstand wurde i. Vak. sublimiert (1 Pa, 120–160°C Ölbadtemp.). Das gewünschte **3** wurde hierbei als gelbe bis orangefarbene Kristallmasse erhalten, die sofort aus etwa 1 l Ligroin umkristallisiert wurde. Man erhielt so 16.6 g (77%) weitgehend reines **3** mit Schmp. 141.5–143°C. Eine weitere Kristallisation aus Methanol lieferte die Analysenprobe, Schmp. 143.5–145°C. – IR (KBr): 1658, 1630 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 5.95 (d, 7 Hz; 1H, 2-H), 6.60 (dd, 7 und 5 Hz; 1H, 3-H), 7.52 (m<sub>c</sub>; 4H), 9.80 (breit; NH)<sup>20</sup>. – MS (70 eV): *m/z* (%) = 177 (100) [M<sup>+</sup>].

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NOS (177.2) Ber. C 61.00 H 3.95 N 7.90  
Gef. C 60.89 H 4.07 N 7.77

**4-Methyl-1,4-benzothiazepin-5(4H)-on (4):** 0.67 g (14 mmol) einer 50proz. Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl wurde durch Waschen mit absolutem Tetrahydrofuran vom Mineralöl befreit und dann das Natriumhydrid in 30 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Dazu tropfte man bei 0°C innerhalb von 30 min eine Lösung von 2.2 g (12.4 mmol) **3** in 50 ml Tetrahydrofuran und rührte weitere 30 min bei der gleichen Temp. Danach wurde innerhalb von 5 min eine Lösung von 1.0 ml (16 mmol) Methyljodid in 10 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben und der Ansatz ca. 12 h bei Raumtemp. gerührt. Dann zerstörte man den Überschuß an Natriumhydrid durch Zugabe einiger Tropfen Wasser, dampfte i. Vak. ein und löste den Rückstand in 70 ml Dichlormethan. Nach dem Waschen mit konz. Lösungen von NaHCO<sub>3</sub> sowie NaCl, Trocknen mit MgSO<sub>4</sub> wurde wieder eingedampft und der orangefarbene Rückstand mit Dichlormethan über Kieselgel filtriert. Man erhielt so 2.3 g (96%) blaßorangefarbenes **4**, das bei 81.5–84°C schmolz. Kristallisation aus Methanol lieferte eine ebenso gefärbte Analysenprobe mit Schmp. 84–85.5°C. – IR (KBr): 1620 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CS<sub>2</sub>): δ = 3.13 (s; NCH<sub>3</sub>), 5.99 (d, 6.5 Hz; 1H, 2-H), 6.37 (d, 6.5 Hz; 1H, 3-H), 7.23 (m<sub>c</sub>; 3H), 7.53 (m<sub>c</sub>; 1H, 6-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 36.61 (NCH<sub>3</sub>), 114.45 (C-2), 128.01, 130.65, 131.01, 131.83, 136.90; 138.96 und 140.24 (C-5a und C-9a), 169.32 (C-5)<sup>21</sup>. – MS (70 eV): *m/z* (%) = 191 (100) [M<sup>+</sup>].

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NOS (191.2) Ber. C 62.80 H 4.74 N 7.33  
Gef. C 62.60 H 4.74 N 7.35

**5-Methoxy-1,4-benzothiazepin (5):** Bei Raumtemp. wurde eine Lösung von 6.0 g (33.9 mmol) **3** in 200 ml absolutem Dichlormethan mit 5.4 g (36.5 mmol) festem Trimethylxonium-tetrafluorborat<sup>22</sup> versetzt und unter sorgfältigem Feuchtigkeitsschluß 22 h gerührt, wobei das intermediäre Imonium-Salz zum Teil ausfiel. Danach gab man eine konz. Kaliumcarbonat-Lösung im Überschuß hinzu und filtrierte nach kräftigem Durchmischen vom anorganischen Rückstand ab. Eindampfen i. Vak. und Chromatographie mit Dichlormethan an Kieselgel ergab 5.8 g (89%) weitgehend reines **5** als gel-

bes Öl. Eine zweite Chromatographie lieferte die Analysenprobe. – IR (Film): 1630 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CS<sub>2</sub>): δ = 3.83 (s; OCH<sub>3</sub>), 5.37 (d, 6.5 Hz; 1H, 2-H), 6.80 (d, 6.5 Hz; 1H, 3-H), 7.26 (m<sub>c</sub>; 4H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 53.63 (OCH<sub>3</sub>), 107.75 (C-2), 127.68, 128.83, 130.86, 131.78, 139.87; 135.57 und 141.48 (C-5a und C-9a), 163.87 (C-5). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 191 (100) [M<sup>+</sup>]. – UV (*n*-Hexan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 253 (3.94), 209 (4.40)<sup>23</sup>.

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NOS (191.2) Ber. C 62.80 H 4.74 N 7.33  
Gef. C 62.66 H 4.60 N 7.20

**5-Methoxy-1,4-benzothiazepin-1,1-dioxid (6):** Bei –25°C tropfte man zu einer Lösung von 1.0 g (5.2 mmol) **5** in 20 ml absolutem Dichlormethan im Verlauf von 20 min eine Lösung von 2.4 g (10.7 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (77proz.) in 40 ml Dichlormethan und rührte anschließend noch 20 h bei –15°C. Danach wurde bei Raumtemp. mit konz. Lösungen von Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 ml), NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) sowie NaCl (20 ml) aufgearbeitet und dann die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Den Abdampfückstand filtrierte man mit Dichlormethan über Kieselgel und erhielt so 1.13 g (97%) blaßgelbes, weitgehend reines **6**, das im Bereich 97–104°C schmolz. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol lieferte reines, farbloses **6** vom Schmp. 107–108°C. – IR (KBr): 1615 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 4.03 (s; OCH<sub>3</sub>), 6.43 (d, 7.5 Hz; 1H, 2-H), 7.37 (d, 7.5 Hz; 1H, 3-H), 8.0 (m<sub>c</sub>; 4H). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 223 (37) [M<sup>+</sup>].

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S (223.2) Ber. C 53.80 H 4.06 N 6.27  
Gef. C 53.77 H 3.96 N 5.96

**5-Methoxy-1-methyl-1,4-benzothiazepin-1-ium-tetrafluorborat (7):** Zu einer Lösung von 1.0 g (5.2 mmol) **5** und 3.0 ml (48 mmol) Methyljodid in 50 ml absolutem Dichlormethan gab man bei Raumtemp. 1.0 g (5.1 mmol) Silbertetrafluorborat und rührte den Ansatz unter Lichtausschluß 2 d bei Raumtemp. Dann wurde vom Silberjodid abgesaugt, mit 10 ml absolutem Dichlormethan nachgewaschen und das Filtrat langsam mit absolutem Ether (ca. 30 ml) bis zur bleibenden Trübung versetzt. Beim Stehenlassen bei –25°C und gelegentlichen Anreiben mit dem Glasstab begann das Salz **7** zu kristallisieren. Erneute Zugabe von Ether und weiteres Stehenlassen bei der gleichen Temp. brachte schließlich 1.2 g (79%) weitgehend reines **7** mit Schmp. 125–127°C. Weiteres Umfällen aus den Systemen Dichlormethan/Ether und Acetonitril/Ether ergab eine farblose Analysenprobe vom Schmp. 129.5–130.5°C. – IR (KBr): 1630 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ = 3.22 (s; <sup>+</sup>SCH<sub>3</sub>)<sup>24</sup>, 4.10 (s; OCH<sub>3</sub>), 5.95 (d, 7 Hz; 1H, 2-H), 7.57 (d, 7 Hz; 1H, 3-H), 8.0 (m<sub>c</sub>; 4H). – <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ = 22.72 (<sup>+</sup>SCH<sub>3</sub>)<sup>11</sup>, 56.21 (OCH<sub>3</sub>), 163.26 (C-5). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 205 (100) [Kation – 1].

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BF<sub>4</sub>NOS (293.1) Ber. C 45.08 H 4.13 N 4.78  
Gef. C 45.10 H 4.08 N 4.86

**1-Methoxyisochinolin (8) durch Thermolyse von 5:** Eine Lösung von 1.0 g (5.2 mmol) **5** in 50 ml absolutem *n*-Heptan wurde 14 h unter Rückfluß erhitzt. Danach entfernte man den abgeschiedenen Schwefel durch Einengen der Lösung und Zugabe von Petrolether, filtrierte und destillierte anschließend das Reaktionsprodukt in einer Quickfit-Mikrodestillationsapparatur; Sdp. 62–66°C/40 Pa. Man erhielt so 0.71 g (85%) farbloses **8** mit folgenden spektroskopischen Daten: <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): δ = 4.1 (s; OCH<sub>3</sub>), 7.1 (d, 6 Hz; 1H, 4-H), 7.53 (m<sub>c</sub>; 3H), 7.99 (d, 6 Hz; 1H, 3-H), 8.24 (m<sub>c</sub>; 1H). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 159 (77) [M<sup>+</sup>], 158 (100) [M<sup>+</sup> – 1].

Das aus Toluol erhaltene Pikrat wurde aus Toluol, Ethanol/Wasser und aus Essigester kristallisiert und schmolz dann bei 163.5–164°C, unverändert im Gemisch mit einer authentischen Probe<sup>12</sup>.

1-Methoxy-4-(methylthio)isochinolin (**9**) durch Thermolyse von **7**: 0.6 g (2.0 mmol) **7** wurden unter leichtem Erwärmen in 1 ml absolutem Acetonitril gelöst und dann im abgeschmolzenen Rohr 6 h auf 110 °C erhitzt. Danach wurde der auf Raumtemp. gekühlte dunkelbraune Ansatz mit 40 ml Dichlormethan und 40 ml wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aufgearbeitet und die wäßrige Phase noch dreimal mit je 10 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Der daraus erhaltene dunkelbraune Eindampfrückstand wurde dann durch zweimalige Kugelrohrdestillation (1 Pa, Ofentemp. beim ersten Mal bis 140 °C, beim zweiten Mal 60–90 °C) gereinigt. Man erhielt so 0.12 g eines gelben Öls, das neben dem gewünschten **9** noch eine kleine Menge an **5** enthält (entstanden durch Entalkylierung von nicht umgesetztem **7** im Zuge der Aufarbeitung). Reines **9** erhält man durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel: Schichtdicke 2 mm, Plattengröße 20 × 20 cm, Laufmittel Petroläther/Ether, 4:3, Extraktionsmittel Dichlormethan. Das als Verunreinigung enthaltene **5** hat hierbei den größeren R<sub>F</sub>-Wert (ca. 0.8). Das gewünschte **9** wird als gelbes Öl erhalten (0.1 g, 24%), das noch einmal im Kugelrohr destilliert wurde (50 Pa, 62–67 °C Ofentemp.). – <sup>1</sup>H-NMR (CS<sub>2</sub>): δ = 2.35 (s; SCH<sub>3</sub>), 4.05 (s; OCH<sub>3</sub>), 7.53 (m<sub>s</sub>; 2H, 5-H und 7-H), 8.15 (m<sub>s</sub>; 3H). – MS (70 eV): m/z (%) = 205 (100) [M<sup>+</sup>].

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NOS (205.3) Ber. C 64.36 H 5.40 N 6.82  
Gef. C 64.37 H 5.43 N 6.74

Die kinetischen Messungen erfolgten mit 1.1 M Lösungen von **5** bzw. **C**<sup>2)</sup> in absolutem [D<sub>6</sub>]Benzol in abgeschmolzenen NMR-Röhrchen. Die Proben wurden in einem Lauda-Hochtemperatur-Thermostaten (Typ NBS-HT, Regeleinheit PTR-R 20 mit Platin-Widerstandsthermometer) die vorgegebene Zeit bei 105 °C erhitzt, dann auf Raumtemp. abgeschreckt und die Intensität des OCH<sub>3</sub>-Signals von Edukt und Produkt <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt (Mittelwert aus je 5 Meßwerten). Für die Berechnung von *k* wurde der Mittelwert aus je 8 Meßpunkten verwendet; der Fehler war kleiner als 5%.

#### CAS-Registry-Nummern

**2**: 115483-66-4 / **3**: 115483-67-5 / **4**: 115483-68-6 / **5**: 115483-69-7 / **6**: 115483-70-0 / **7**: 115483-72-2 / **8**: 23724-93-8 / **9**: 115483-73-3 / Diphenyldisulfid-2,2'-dicarboxamid: 2527-57-3 / Bromacetaldehyddiethylacetal: 2032-35-1

<sup>1)</sup> XXXII. Mitteilung: H. Hofmann, H. Fischer, M. Bremer, *Chem. Ber.* **120** (1987) 2087.

<sup>2)</sup> H. Hofmann, H. Fischer, *Z. Naturforsch., Teil B*, **42** (1987) 217.

<sup>3)</sup> K. Yamamoto, S. Yamazaki, H. Osedo, I. Murata, *Angew. Chem.* **98** (1986) 639; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 635.

<sup>4)</sup> K. Yamamoto, S. Yamazaki, Y. Kohashi, I. Murata, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 3195, und die dort zitierte Literatur.

<sup>5)</sup> Vgl. dazu: H. Hofmann, H. Djafari, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 599, und die dort zitierte Literatur.

<sup>6)</sup> A. Reissert, E. Manns, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **61** (1928) 1308.

<sup>7)</sup> In der Literatur findet man zwar Angaben über hydrierte, vielfältig substituierte 1,4-Benzothiazepine und -thiazepinone, echte 1,4-Benzothiazepine sind dagegen unseres Wissens bisher unbekannt. Lediglich von Mac Lean und Mitarb.<sup>8)</sup> wird mit guten Argumenten ein substituiertes 1,4-Benzothiazepin als nicht isolierte Zwischenstufe einer Reaktionsfolge angenommen, bei der aus einem Dihydro-1,4-benzothiazepin nach Oxidation mit *N*-Chlorsuccinimid das entsprechende Isochinolin erhalten wurde.

<sup>8)</sup> L. Fodor, D. B. Mac Lean, *Can. J. Chem.* **65** (1987) 18.

<sup>9)</sup> Für die selektive Methylierung der Lactamfunktion in Verbindung **3** zum Lactimether **5** ist wohl in erster Linie die schnelle

Alkylierung von **3** zum entsprechenden Imonium Salz verantwortlich, das erst bei der basischen Aufarbeitung das gewünschte **5** liefert; vgl. dazu auch Lit.<sup>10)</sup>

<sup>10)</sup> P. Beak, J. Lee, B. G. McKinnie, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 1367.

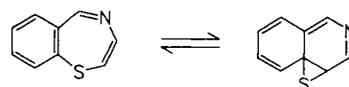
<sup>11)</sup> Das <sup>13</sup>C-Signal für die <sup>+</sup>NCH<sub>3</sub>-Gruppe eines alternativen Imonium-Salzes würden wir bei deutlich tieferem Feld erwarten; beim 5-Methyl-4-methoxy-2-phenyl-1,5-benzothiazepinium-tetrafluoroborat erscheint es z. B. bei δ = 42.83 ppm (CD<sub>3</sub>CN); H. Hofmann, H. Fischer, in Vorbereitung zur Veröffentlichung.

<sup>12)</sup> M. M. Robison, B. L. Robison, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 3443; A. Albert, J. N. Phillips, *J. Chem. Soc.* **1956**, 1294.

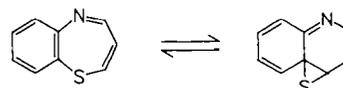
<sup>13)</sup> Vgl. dazu: M. J. S. Dewar, C. H. Reynolds, *J. Comput. Chem.* **7** (1986) 140, und die dort zitierte Literatur.

<sup>14)</sup> In den MNDO-Rechnungen haben wir zunächst nur die Grundzustände der beiden unsubstituierten Heterocyclen miteinander verglichen, weil man in diesem Fall auch kleine Energieunterschiede als signifikant ansehen darf. Weitere ausführliche MNDO-Rechnungen sind jedoch vorgesehen.

<sup>15)</sup> Folgende Daten wurden erhalten:<sup>21)</sup> Für das noch unbekannte 1,4-Benzothiazepin: Δ*H*<sub>f</sub> = 256.3 kJ · mol<sup>-1</sup> und für die Reaktion



Δ*H* = 104.4 kJ · mol<sup>-1</sup>. – <sup>22)</sup> Für das ebenfalls noch unbekannte 1,5-Benzothiazepin: Δ*H*<sub>f</sub> = 245 kJ · mol<sup>-1</sup>; für die Reaktion



Δ*H* = 105.9 kJ · mol<sup>-1</sup>.

<sup>16)</sup> Vgl. dazu auch die MO-Rechnungen an monocyclischen Thiazepinen: R. Gleiter, G. Krennich, D. Cremer, K. Yamamoto, I. Murata, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 6874.

<sup>17)</sup> Ch. Göttfert, *Dissertation*, Univ. Erlangen-Nürnberg 1988.

<sup>18)</sup> Die thermische Stabilität von 1-Benzothiazepinen wird ganz allgemein von Donor-Substituenten an C-3 oder C-5 erhöht, von Acceptorsubstituenten dagegen erniedrigt. Bei gleichem Substitutionsmuster gilt weiterhin, daß die thermische Stabilität bei der Variation der S-Funktionalität in der Reihe SO < S < <sup>+</sup>SCH<sub>3</sub> < SO<sub>2</sub> stark zunimmt. Vgl. dazu: <sup>18a)</sup> H. Hofmann, H. Gaube, *Chem. Ber.* **112** (1979) 781. – <sup>18b)</sup> H. Hofmann, A. Molnar, Ch. Göttfert, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 425. – <sup>18c)</sup> H. Djafari, *Dissertation*, Univ. Erlangen-Nürnberg 1987, und die jeweils dort zitierte Literatur.

<sup>19)</sup> Die Thermolyse der analogen an C-2 unsubstituierten 1-Benzothiazepinium-Salze liefert stets die entsprechend substituierten Methylthionaphthaline; vgl. dazu Lit.<sup>18b,18c)</sup>

<sup>20)</sup> Beim isomeren 1,5-Benzothiazepin-4(5H)-on<sup>2)</sup> beobachtet man vergleichsweise folgende spektroskopische Daten: IR (KBr): 1670, 1652 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 6.23 (dd, 10 und 1.7 Hz; 1H, 3-H), 7.07 (d, 10 Hz; 1H, 2-H), 10.24 (breit; NH).

<sup>21)</sup> Beim isomeren 5-Methyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on<sup>2)</sup> findet man: IR (Film): 1648 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CS<sub>2</sub>): δ = 3.31 (s; NCH<sub>3</sub>), 6.08 (d, 10 Hz; 1H, 3-H), 6.88 (d, 10 Hz; 1H, 2-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 37.83 (NCH<sub>3</sub>), 166.69 (C-4).

<sup>22)</sup> T. J. Curphey, *Org. Synth.* **51** (1971) 142.

<sup>23)</sup> Für das isomere 4-Methoxy-1,5-benzothiazepin<sup>1,2)</sup> wurden die folgenden spektroskopischen Daten ermittelt: IR (Film): 1640 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CS<sub>2</sub>): δ = 3.75 (s; OCH<sub>3</sub>), 6.02 (d, 9.5 Hz; 1H, 3-H), 6.44 (d, 9.5 Hz; 1H, 2-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 53.06 (OCH<sub>3</sub>), 160.96 (C-4). – UV (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 226 nm (sh; 4.12), 243 (sh; 3.97), 262 (sh; 3.68).

<sup>24)</sup> Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>CN) von 5-Methoxy-1-methyl-1-benzothiazepinium-fluorosulfat beobachtet man das Signal der <sup>+</sup>SCH<sub>3</sub>-Gruppe bei δ = 3.31 ppm, das der OCH<sub>3</sub>-Gruppe bei 3.98 ppm<sup>18c)</sup>.