

Variationen an Thiosalicylsäure

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Universität Hamburg
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Renata Mesaros
aus Hamburg

Hamburg 2005

Gutachter: Prof. Dr. Detlef Geffken
Prof. Dr. Wittko Francke

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2005

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von April 2001 bis Februar 2005 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von **Herrn Prof. Dr. Detlef Geffken**. Ich danke ihm herzlich für die Überlassung des Themas und die großzügige wissenschaftliche Freiheit bei der Bearbeitung. Die vielen wissenschaftlichen Diskussionen und seine persönliche Unterstützung waren für mich eine große Bereicherung. Sein Optimismus ist wohltuend und motivierend.

Mein besonderer Dank gilt **Herrn Prof. Dr. Wittko Francke** für sein spontanes Interesse und die freundliche Übernahme des Korreferats.

Bei **Herrn Dr. Tobias Mauz** bedanke ich mich für seine fröhliche Unterstützung, zahlreiche Anregungen und seine unermüdliche Hilfs- und Diskussionsbereitschaft, die mir die nötige Ruhe und Kraft gaben.

Für ihre große und wertvolle Hilfe beim Korrekturlesen danke ich **Herrn Uwe Kaula, Frau Szilvia Mesaros und Frau Klaudia Beck** sowie **Frau Wamuyu Karuga, Frau Judith Möllenbeck und Herrn Khalid Widyan**.

An dieser Stelle danke ich **Herrn Dr. V. Sinnwell** für seine vorbildliche Hilfsbereitschaft und die angeregten, aufschlussreichen Diskussionen.

Des Weiteren gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazie, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Abschließend danke ich meiner Familie und meinen Freunden für das fortwährende Verständnis und den Rückhalt, den sie mir entgegenbrachten.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Acetanhydrid
AcOH	Essigsäure
aromat.	aromatisch
ber.	berechnet
Bz	Benzyl
bzw.	beziehungsweise
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDCl ₃	Chloroform, deuteriert
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
COSY	correlation spectroscopy
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCH	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylharnstoff
dd	Dublett vom Dublett
d. h.	das heißt
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropyl-ethylamin
DIPC	Diisopropylcarbodiimid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimethylsulfoxid, deuteriert
DPC	Di-2-pyridyl-carbonat
gef.	gefunden
ggf.	gegebenenfalls
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
Hz	Hertz
i.p.	intraplantar

IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
Lit.	Literaturzitat
m	Multiplett
MG	relatives Molekulargewicht
NaOAc	Natriumacetat
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett
quart.	quartär
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
s.o.	siehe oben
Stand. abw.	Standardabweichung
t	Triplett
T	Transmission
Tab.	Tabelle
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en
TEA	Triethylamin
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluensulfonsäure

Inhaltsverzeichnis

VORWORT

1	EINLEITUNG.....	15
1.1	HISTORISCHES ZU SALICYLSÄURE	15
1.2	AUFGABENSTELLUNG	16
2	1,4-BENZOTHIAZEPIN-3,5(2H,4H)-DIONE	18
2.1	LITERATURÜBERSICHT.....	18
2.1.1	<i>Synthese von 1,4-Benzothiazepinen</i>	18
2.1.2	<i>Synthese von Imiden und Isoimiden</i>	20
2.1.3	<i>Cyclokondensation von Dicarbonsäuren unter Verwendung von Carbodiimiden</i>	21
2.2	SYNTHESEPLANUNG AUSGEHEND VON THIOSALICYLSÄURE	23
2.3	VORSTUFEN	25
2.3.1	<i>Darstellung von 2-{[2-Amino-2-oxoethyl]sulfanyl}benzoesäuren</i>	25
2.3.2	<i>Eigenschaften der 2-{[2-Amino-2-oxoethyl]sulfanyl}benzoesäuren</i>	26
2.4	VERSUCHE ZUR CYCLOKONDENSATION DER 2-{[2-AMINO-2-OXOETHYL]SULFANYL} BENZOESÄUREN	26
2.4.1	<i>Versuche unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid</i>	26
2.4.2	<i>Versuche unter Verwendung weiterer Aktivierungsreagenzien für Carbonsäuren</i>	29
2.5	DISKUSSION DER ERGEBNISSE AUS ABSCHNITT 2.4	31
2.6	LITERATURÜBERSICHT ZUM MODIFIZIERTEN SYNTHESWEG	33
2.6.1	<i>Synthese von 2-Mercaptobenzamiden</i>	33
2.6.2	<i>Cyclisierung von (2-Carbamoylmethyl)-benzoesäuren</i>	35
2.7	SYNTHESEPLANUNG AUSGEHEND VON 2,2'-DITHIODIBENZOESÄURE	36
2.8	VORSTUFEN FÜR DEN MODIFIZIERTEN SYNTHESWEG	38
2.8.1	<i>Darstellung von 2,2'-Disulfandiylbis-benzamiden</i>	38
2.8.2	<i>Darstellung von (2-[(Amino)carbonyl]phenyl)sulfanyl)essigsäuren</i>	39
2.9	CYCLOKONDENSATION DER (2-[(AMINO)CARBONYL]PHENYL)SULFANYL)ESSIGSÄUREN.....	40
2.9.1	<i>Cyclokondensation unter Verwendung von Eisessig / Acetylchlorid</i>	40
2.9.2	<i>Eigenschaften der 1,4-Benzothiazepin-3,5(2H,4H)-dione</i>	41
2.9.3	<i>Versuche zur Cyclokondensation unter Verwendung von Acetanhydrid</i>	43
2.9.4	<i>Versuch zur Cyclokondensation unter Verwendung von Polyphosphorsäure</i>	45
2.10	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	46
2.11	SYNTHESEVARIANTE UNTER VERWENDUNG VON (2-[(AMINO)CARBONYL]PHENYL)- SULFANYL)ESSIGSÄUREMETHYLESTERN	47
2.11.1	<i>Literaturübersicht</i>	47
2.11.2	<i>Syntheseplanung und Vorstufen</i>	48
2.11.3	<i>Versuche zur Cyclisierung</i>	50
2.12	1-BENZOTHIOPHENE	52
2.12.1	<i>Einleitung und Synthese</i>	52
2.12.2	<i>Eigenschaften der 3-(Acetyloxy)-1-benzothiophen-2-carbonsäure</i>	54
2.13	VERSUCHE ZUR IMID-VARIATION IM 1,4-BENZOTHIAZEPIN-KÖRPER MIT SEMICYCLISCHER DOPPELBINDUNG	55
2.13.1	<i>Einleitung</i>	55
2.13.2	<i>Syntheseplanung und Vorstufen</i>	57
2.13.3	<i>Eigenschaften des (2E/Z)-2-[(2-[(2-Phenylethyl)amino]carbonyl)phenyl)sulfanyl]- but-2-endicarbonsäuredimethylesters</i>	58
2.13.4	<i>Cyclisierung des (2E/Z)-2-[(2-[(2-Phenylethyl)amino]carbonyl)phenyl)sulfanyl]- but-2-endicarbonsäuredimethylesters</i>	60
2.13.5	<i>Eigenschaften des 3-Benzyl-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-oxo-3,4-dihydro-2H- 1,3-benzothiazin-2-carbonsäuremethylesters</i>	61

3	1,4-BENZOTHIAZEPIN-5(4H)-ONE.....	63
3.1	LITERATURÜBERSICHT.....	63
3.2	SYNTHESEPLANUNG.....	65
3.3	VORSTUFEN.....	66
3.3.1	<i>Darstellung von 2,2'-Disulfandiylbis-benzamiden.....</i>	<i>66</i>
3.3.2	<i>Darstellung von 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamiden.....</i>	<i>67</i>
3.4	SYNTHESE VON 1,4-BENZOTHIAZEPIN-5(4H)-ONEN.....	68
3.4.1	<i>Cyclisierung von 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamiden.....</i>	<i>68</i>
3.4.2	<i>Eigenschaften der 1,4-Benzothiazepin-5(4H)-one.....</i>	<i>70</i>
3.5	UMSETZUNG VON 2-[(2,2-DIMETHOXYETHYL)SULFANYL]-BENZAMIDEN MIT SALZSÄURE / EISESSIG.....	72
3.5.1	<i>Strukturaufklärung der entstandenen Verbindung 27a.....</i>	<i>73</i>
3.5.2	<i>Genauere Betrachtung der Aufspaltungsmuster im ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung 27a.....</i>	<i>81</i>
3.5.3	<i>Reaktivitätsuntersuchungen von 3-Chlor-4-(2-chlorbenzyl)-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2H)-on.....</i>	<i>88</i>
3.5.4	<i>Reaktivitätsuntersuchungen von 4-Benzyl-3-brom-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2H)-on.....</i>	<i>90</i>
3.6	UMSETZUNG VON 2-[(CYANOMETHYL)SULFANYL]BENZOESÄUREMETHYLESTER MIT ZINN(IV)-CHLORID.....	92
3.6.1	<i>Einleitung und Literaturübersicht.....</i>	<i>92</i>
3.6.2	<i>Syntheseplanung und Vorstufen.....</i>	<i>93</i>
3.6.3	<i>Eigenschaften des (1-Amino-2-{[2-(methoxycarbonyl)phenyl]sulfanyl}ethyliden)malonsäuredimethylesters.....</i>	<i>94</i>
3.6.4	<i>Cyclisierungsversuche des (1-Amino-2-{[2-(methoxycarbonyl)phenyl]sulfanyl}ethyliden)malonsäuredimethylesters.....</i>	<i>95</i>
3.6.5	<i>Eigenschaften des 4-Amino-2-oxo-2H-[1]benzothieno[3,2-b]pyran-3-carbonsäuremethylesters.....</i>	<i>97</i>
3.6.6	<i>Reaktivitätsuntersuchungen von 4-Amino-2-oxo-2H-[1]benzothieno[3,2-b]pyran-3-carbonsäuremethylester.....</i>	<i>98</i>
4	EXPERIMENTELLER TEIL.....	100
4.1	VERZEICHNIS DER GERÄTE UND ANALYSENMETHODEN.....	100
4.2	SYNTHESEVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN ZU KAPITEL 2.....	102
4.2.1	<i>Darstellung von 2-[2-Amino-2-oxoethyl]sulfanyl]benzoesäuren 3A (Abschnitt 2.3.1).....</i>	<i>102</i>
4.2.2	<i>Cyclisierungsprodukte mit Dicyclohexylcarbodiimid (Abschnitt 2.4.1).....</i>	<i>107</i>
4.2.3	<i>Cyclisierungsprodukte mit weiteren Aktivierungsreagenzien (Abschnitt 2.4.2).....</i>	<i>109</i>
4.2.4	<i>Darstellung von 2,2'-Disulfandiylbis-benzamiden 12 (Abschnitt 2.8.1).....</i>	<i>111</i>
4.2.5	<i>Darstellung von (2-[(Amino)carbonyl]phenyl)sulfanyl]essigsäuren 3B (Abschnitt 2.8.2).....</i>	<i>117</i>
4.2.6	<i>Darstellung von 1,4-Benzothiazepin-3,5(2H,4H)-dionen 4 (Abschnitt 2.9.1).....</i>	<i>125</i>
4.2.7	<i>Cyclisierungsprodukt mit Acetanhydrid (Abschnitt 2.9.3).....</i>	<i>129</i>
4.2.8	<i>Darstellung von (2-[(Amino)carbonyl]phenyl)sulfanyl]essigsäuremethylestern 16 (Abschnitt 2.11.2 und 2.11.3).....</i>	<i>130</i>
4.2.9	<i>Darstellung von 1-Benzothiophenen (Abschnitt 2.12.1).....</i>	<i>135</i>
4.2.10	<i>Darstellung von 3-Benzyl-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin-2-carbonsäuremethylester 23 (Abschnitt 2.13).....</i>	<i>140</i>
4.3	SYNTHESEVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN ZU KAPITEL 3.....	144
4.3.1	<i>Darstellung von 2,2'-Disulfandiylbis-benzamiden 12 (Abschnitt 3.3.1).....</i>	<i>144</i>
4.3.2	<i>Darstellung von 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamiden 25 (Abschnitt 3.3.2).....</i>	<i>147</i>
4.3.3	<i>Darstellung von 1,4-Benzothiazepin-5(4H)-onen 26 (Abschnitt 3.4.1).....</i>	<i>157</i>
4.3.4	<i>Darstellung von 3-substituierten 3,4-Dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2H)-onen 27 (Abschnitt 3.5.1).....</i>	<i>163</i>
4.3.5	<i>Darstellung von 4-Amino-2-oxo-1,2-dihydrodibenzo[b,d]thiophen-3-carbonsäuremethylester 33 (Abschnitt 3.6).....</i>	<i>169</i>

5	BIOLOGISCHE TESTUNGEN	173
5.1	BESTIMMUNG DER FUNGIZIDEN, HERBIZIDEN, INSEKTIZIDEN UND AKARIZIDEN AKTIVITÄT	173
5.1.1	<i>Untersuchungen zur fungiziden Aktivität</i>	174
5.1.2	<i>Untersuchungen zur herbiziden Aktivität</i>	176
5.1.3	<i>Untersuchungen zur insektiziden und akariziden Aktivität</i>	178
5.2	BESTIMMUNG DER ANTIINFLAMMATORISCHEN UND ANALGETISCHEN AKTIVITÄT	179
5.3	BESTIMMUNG DER ZENTRALNERVÖSEN UND ANALGETISCHEN AKTIVITÄT	180
5.3.1	<i>Einleitung</i>	180
5.3.2	<i>Irwin-Test</i>	180
5.3.3	<i>Formalin-Pfoten-Test</i>	183
6	ZUSAMMENFASSUNG	185
7	SUMMARY	190
8	LITERATURVERZEICHNIS	195
	ANHANG: GEFAHRENMERKMALE UND SICHERHEITSRATSCHLÄGE	200

Vorwort

Bei der Entwicklung von neuen Arzneistoffen bedient man sich verschiedener Verfahren. Beispielsweise können neue Inhaltsstoffe aus Pflanzen und – mit zunehmendem Interesse – maritimen Lebewesen isoliert und charakterisiert werden. Ein anderer Ansatz bedient sich der kombinatorischen Chemie, mit deren Hilfe zahlreiche neue Strukturen synthetisiert und in biologischen Systemen auf ihre Wirksamkeit getestet werden. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, eine Leitstruktur mit bereits bekannter biologischer Effektivität im Rahmen von Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen zu verändern.

Bei der Suche nach Pharmaka mit bestimmten Wirkungen haben die Prinzipien der Isosterie Eingang in die pharmazeutische Chemie gefunden. *Langmuir* prägte 1919 den Begriff der Isosterie, unter dem man einen besonderen isoelektronischen Zustand versteht: Moleküle oder Atomgruppen besitzen die gleiche Anzahl an Atomen und Gesamtelektronen und weisen zudem identische Elektronenkonfigurationen sowie Gesamtladungen auf. Da die physikalischen Eigenschaften von isosteren Verbindungen einander sehr ähnlich sind, können Rückschlüsse auf die Eigenschaften von unbekanntem, isosteren Partnern gezogen werden. Aus diesem Grund bezieht man Isosterie-Überlegungen bei der Auffindung von neuen Arzneistoffen mit bestimmter Wirkung ein. Bioisosterie ist ein Spezialfall der Isosterie, bei der ein Ersatz von Atomen oder Atomgruppen durch andere Funktionalitäten erfolgt, welche die oben genannten Bedingungen nicht vollständig erfüllen, im Organismus aber eine vergleichbare biologische Aktivität entfalten.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese von Heterocyclen aus Thiosalicylsäure, die eine isostere Verbindung zu Salicylsäure darstellt.

1 Einleitung

1.1 Historisches zu Salicylsäure

Salicylsäure ist in Form ihrer Ester und Glykoside im Pflanzenreich weit verbreitet. So findet man diese Verbindung beispielsweise in der Weidenrinde, deren Wirkung bereits im Altertum bekannt war. Bereits die alten Hochkulturen Indiens, Vorderasiens und Ägyptens schätzten die Weidenrinde als fiebersenkende und schmerzlindernde Arznei. Im antiken Griechenland wurden Schmerzen, Fieber und Gicht mit Teeaufgüssen und dem Sud aus Weidenrinde behandelt.

Das Salicylalkoholglykosid Salicin wurde erstmals 1827 aus der Weidenrinde von dem Franzosen *Leroux* isoliert. Im Körper wird Salicin hydrolysiert und zur Salicylsäure oxidiert, welche die Wirkform ist. Der italienische Chemiker *Piria* stellte 1838 als Erster Salicylsäure durch Oxidation von Salicin partialsynthetisch dar. Die vollsynthetische Herstellung der Wirksubstanz gelang 1859 dem deutschen Chemiker *Kolbe*. 1875 wurde Salicylsäure in den Markt eingeführt und ist damit das älteste chemisch definierte Schmerzmittel, welches analgetische, antipyretische und antiphlogistische Eigenschaften in sich vereinigt. Die synthetische Herstellung und breite Anwendung der Salicylsäure war ein Meilenstein in der Pharmazie und Medizingeschichte. Die Schmerzlinderung wurde allerdings mit starken unerwünschten Wirkungen – vornehmlich am Magen, Darm und den Nieren – erkaufte. Auf der Suche nach verträglicheren Abkömmlingen ersetzte 1877 der französische Chemiker *Sée* Salicylsäure durch deren Natriumsalz. 1897 gelang dem deutschen Chemiker *Hoffmann* die Synthese von Acetylsalicylsäure aus Salicyl- und Essigsäure. Diese zeichnete sich durch geringere Nebenwirkungen aus und war zusätzlich antithrombotisch wirksam. Der Wirkstoff wurde 1899 von der Firma Bayer patentiert und unter dem Handelsnamen Aspirin[®] eingeführt. Es ist bis heute das bekannteste und am meisten verwendete Arzneimittel der Welt.

Diese Erfolgsgeschichte ermutigte zahlreiche Wissenschaftler zur Derivatisierung von Salicylsäure. Aus ihr sind beispielsweise Benzodioxinone^[1], Benzoxazinone^[2-4], Benzoxazindione^[5, 6], Benzoxazinthione^[5], Benzoxazepinone^[7-9], Benzoxazepindione^[10] und Dibenzodioxepinone^[11] erhältlich.

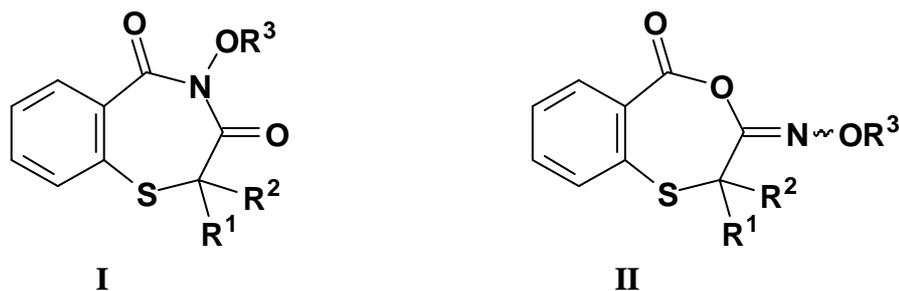
Durch den isosteren Austausch der Hydroxylgruppe der Salicylsäure gegen eine Aminogruppe gelangt man zur Anthranilsäure. Erfolgt der Ersatz durch eine Mercaptogruppe resultiert Thiosalicylsäure.

Anthranilsäure wurde 1841 von *Fritsch* beim alkalischen Abbau von Indigo entdeckt. Ausgehend von Anthranilsäure sind Chinazolone^[4], Chinolone^[12, 13] und Benzodiazepine^[14-17] als pharmazeutisch bedeutende Stoffklassen entwickelt worden*.

Thiosalicylsäure ist das Schwefel-Analogon von Salicylsäure und wurde erstmals 1889 aus *o*-Toluolsulfamid hergestellt^{[18]**}. Sie dient zur industriellen Gewinnung von Thioindigo-Farbstoffen. Auch aus pharmazeutischer Sicht stellt sie eine interessante Substanz dar und wird als Stammverbindung bei der Entwicklung neuer biologisch wirksamer Strukturen eingesetzt. Aus Thiosalicylsäure sind beispielsweise die 5-gliedrigen Benzothiophene^[22, 23], die 6-gliedrigen Benzothiazinone^[24, 25] und Benzothiazindione^[26] sowie die 7-gliedrigen Benzothiazepindione^[27, 28], Benzothiazepinone^[29] und Benzoxathiazepinone^[30] hergestellt worden.

1.2 Aufgabenstellung

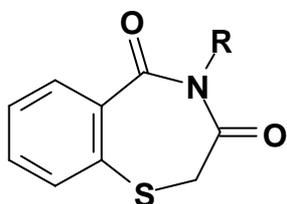
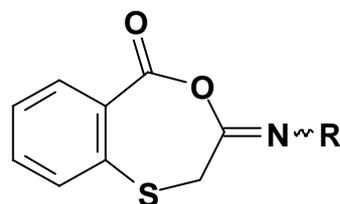
Die von *Beck* erschlossenen Benzothiazepine **I** und Benzoxathiepine **II** zeigten eine ausgezeichnete fungizide Aktivität bei Nutzpflanzen^[31].



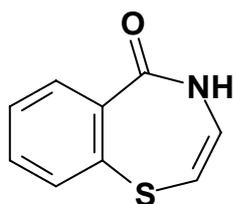
* *p*-Aminosalicylsäure ist tuberkulostatisch wirksam und wurde 1946 in die Therapie eingeführt

** Heute wird sie durch Reduktion aus Dithiosalicylsäure erhalten, welche aus diazotierter Anthranilsäure zugänglich ist^[19-21].

Aus diesem Grund schienen Strukturvariationen an den beiden Ringsystemen viel versprechend. Vordringliches Ziel war der Ersatz der Hydroxylamin-Komponente gegen primäre Amine und damit die Herstellung der Verbindungstypen **III** und **IV**:

**III****IV**

Hofmann und *Fischer* stellten 1988 erstmals das unsubstituierte 1,4-Benzothiazepin-5(4*H*)-on **V** her^[29].

**V**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten verschiedene *N*-alkylierte Benzothiazepinone synthetisiert werden. Als Abkömmlinge des Benzothiazepins lassen Derivate von **V** ein interessantes biologisches Wirkungsspektrum erwarten.

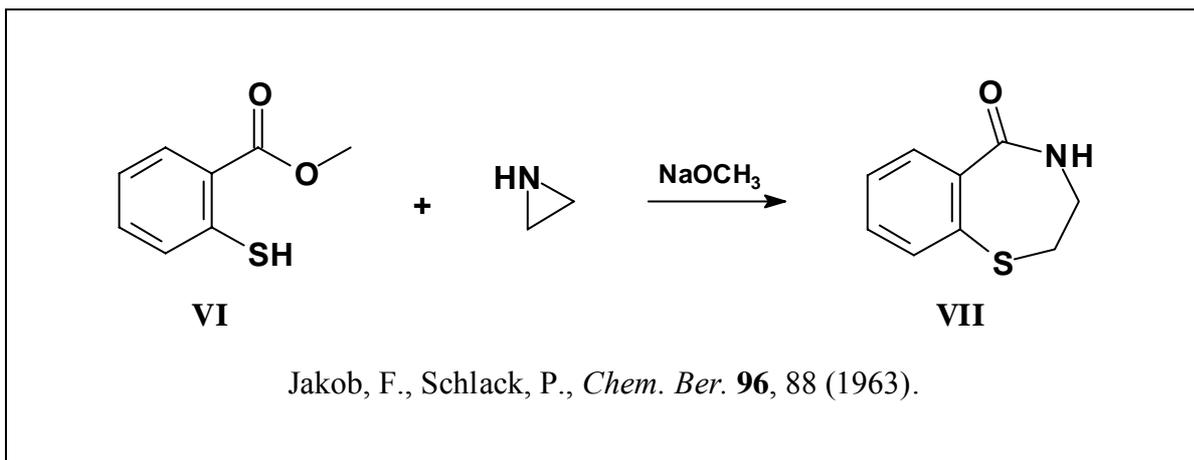
2 1,4-Benzothiazepin-3,5(2H,4H)-dione

2.1 Literaturübersicht

2.1.1 Synthese von 1,4-Benzothiazepinen

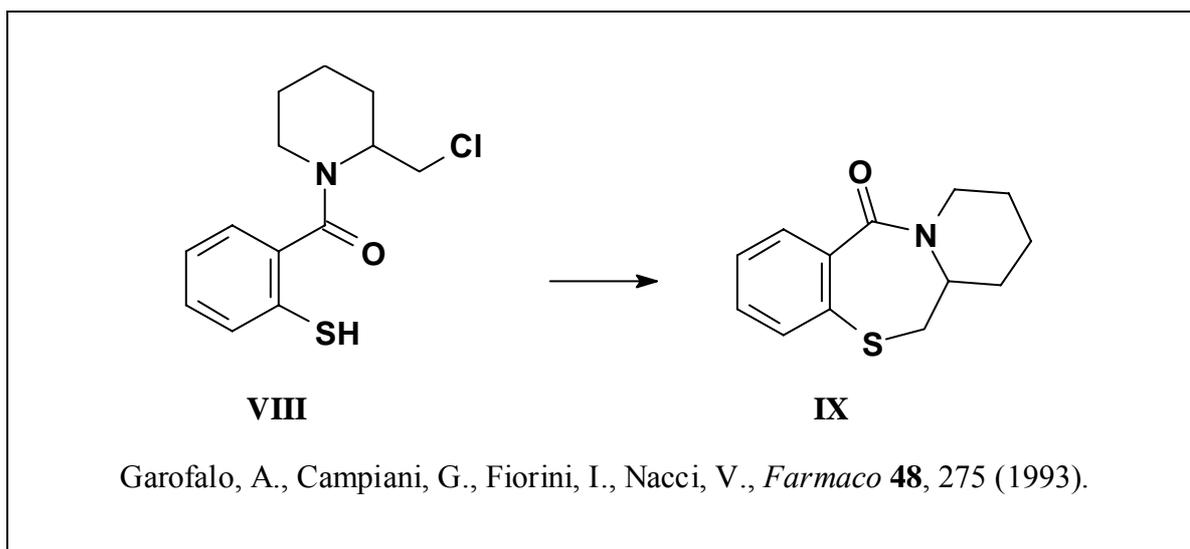
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich vornehmlich mit der Synthese von 1,4-Benzothiazepinen aus Thiosalicylsäure*. Aus diesem Grund sollen im Folgenden einige Verfahren zur Gewinnung dieser Heterocyclen vorgestellt werden.

Eine Möglichkeit zur Herstellung des 1,4-Benzothiazepin-Ringsystems ist die Reaktion von Thiosalicylsäuremethylester **VI** mit Aziridin. *Jakob* und *Schlack* erhielten die Verbindung **VII** auf diesem Weg^[32].

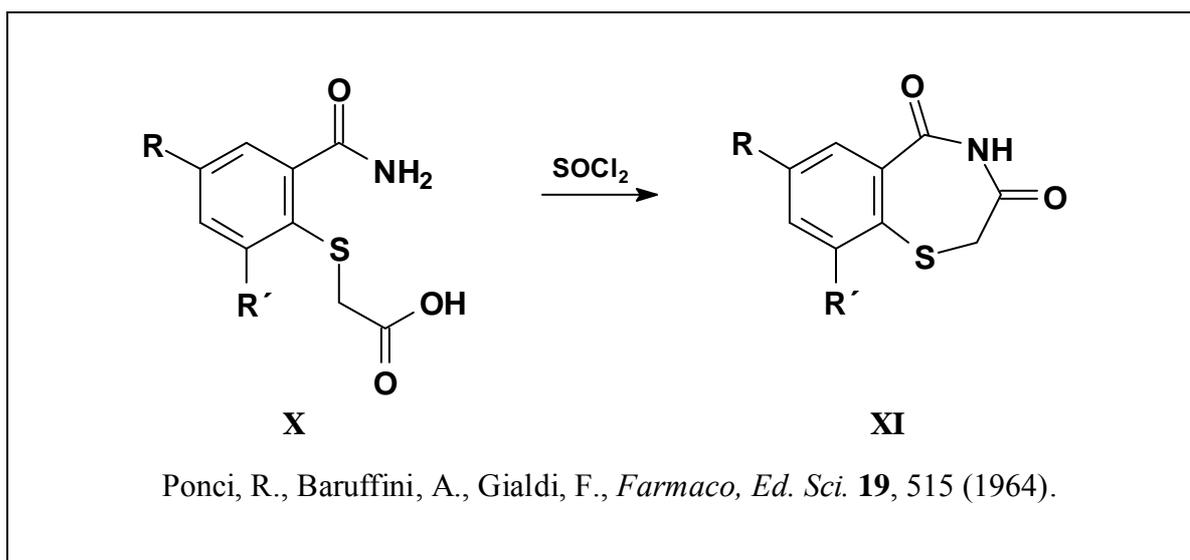


Garofalo und *Mitarbeiter* wählten zur Synthese desselben heterocyclischen Systems **IX** die intramolekulare Cyclisierung des entsprechend substituierten Alkylchlorids **VIII** mit der Thiolgruppierung^[33].

* Die Bezeichnungen Thiosalicylsäure und 2-Mercaptobenzoessäure werden synonym verwendet und jeweils zur Verdeutlichung von ähnlichen strukturellen Merkmalen ausgewählt.



Zur Herstellung von 1,4-Benzothiazepin-3,5-dionen **XI** versetzten *Ponci* und *Mitarbeiter* (2-Carbamoyl-phenyl)-thioessigsäuren **X** mit Thionylchlorid, wodurch der intramolekulare Ringschluss erzielt wurde^[27].

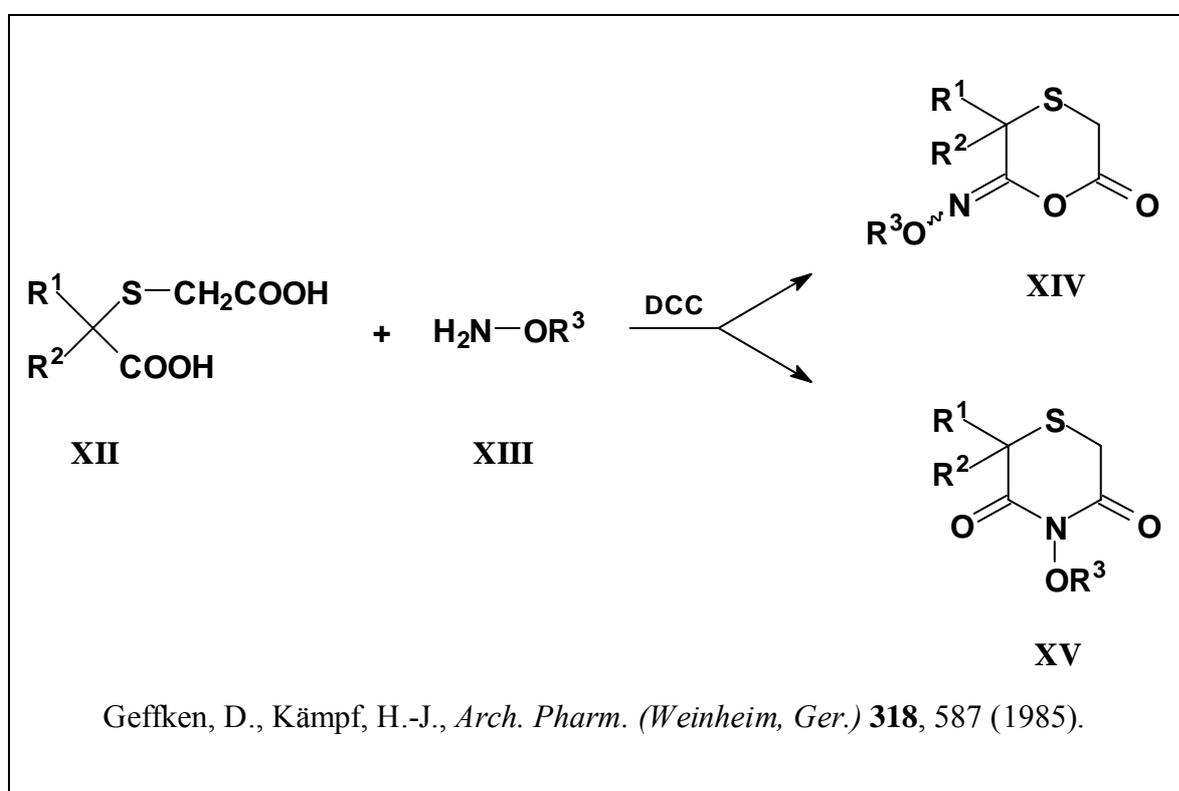


Die Synthese von 1,4-Benzothiazepinen, welche nicht von Thiosalicylsäure abgeleitet werden, ist ebenfalls beschrieben^[34-36]. Darüber hinaus sind auch Methoden zur Herstellung von Dibenzo-1,4-thiazepinen^[37-39] und Pyridobenzo-1,4-thiazepinen^[40] bekannt. Isomere 1,5-Benzothiazepine wurden beispielsweise über eine Beckmann-Umlagerung^[41] hergestellt.

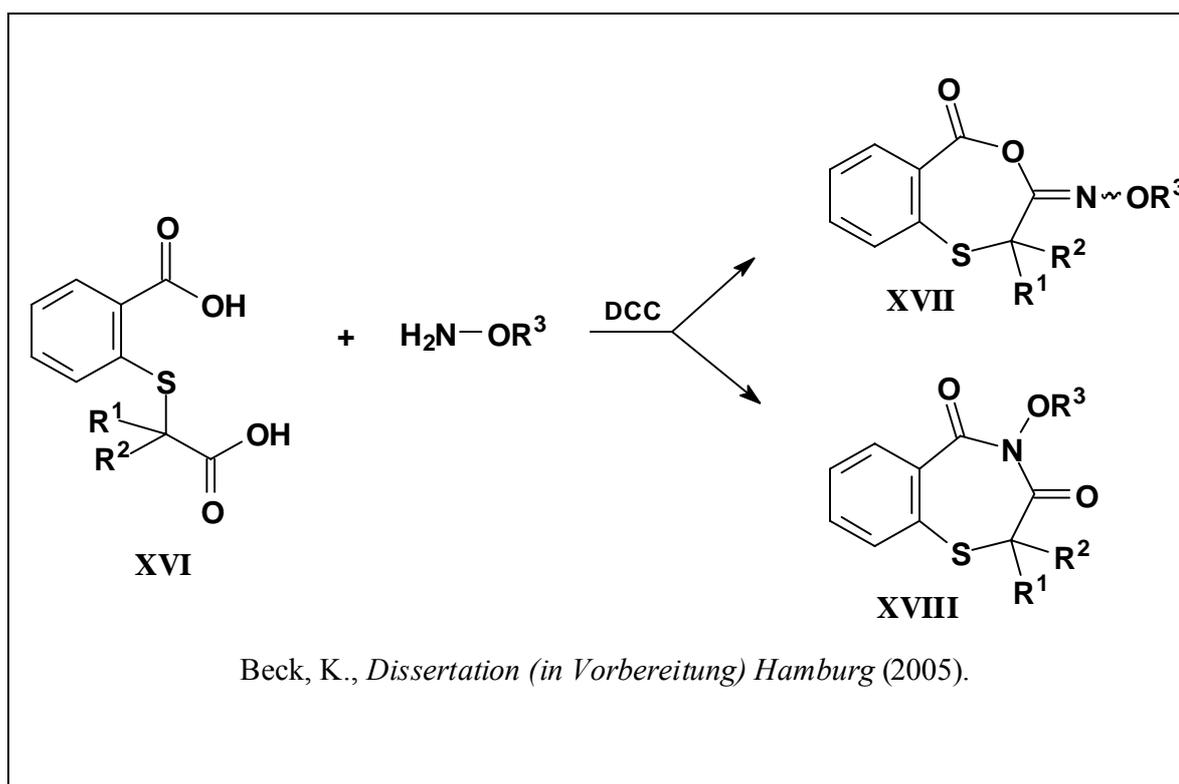
2.1.2 Synthese von Imiden und Isoimiden

Die in Abschnitt 1.2 genannten Heterocyclen **III** bzw. **IV** besitzen Imid- bzw. Isoimid-Funktionalitäten.

Geffken und *Kämpf* führten unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid Untersuchungen zur Cyclokondensation von Thiodiglykolsäuren **XII** mit *O*-Alkylhydroxylaminen **XIII** durch^[42]. Hierbei stellten sie fest, dass sowohl 1,4-Oxathiane des Isoimid-Typs **XIV** als auch 1,4-Thiazine des Imid-Typs **XV** gebildet wurden. Die Produktverteilung war von den jeweiligen Substituenten abhängig.



Durch Alkylierung von Thiosalicylsäure erhielt *Beck* die Dicarbonsäuren **XVI**, welche sie in einer Eintopf-Reaktion mit Hydroxylaminen und Dicyclohexylcarbodiimid zu den siebengliedrigen Isoimiden **XVII** und Imiden **XVIII** cyclisieren konnte^[31].



Die von *Beck* hergestellten 1,4-Benzoxathiepine **XVII** und 1,4-Benzothiazepine **XVIII** stellen benzoanellierte Ringerweiterungen der Verbindungen **XIV** und **XV** dar.

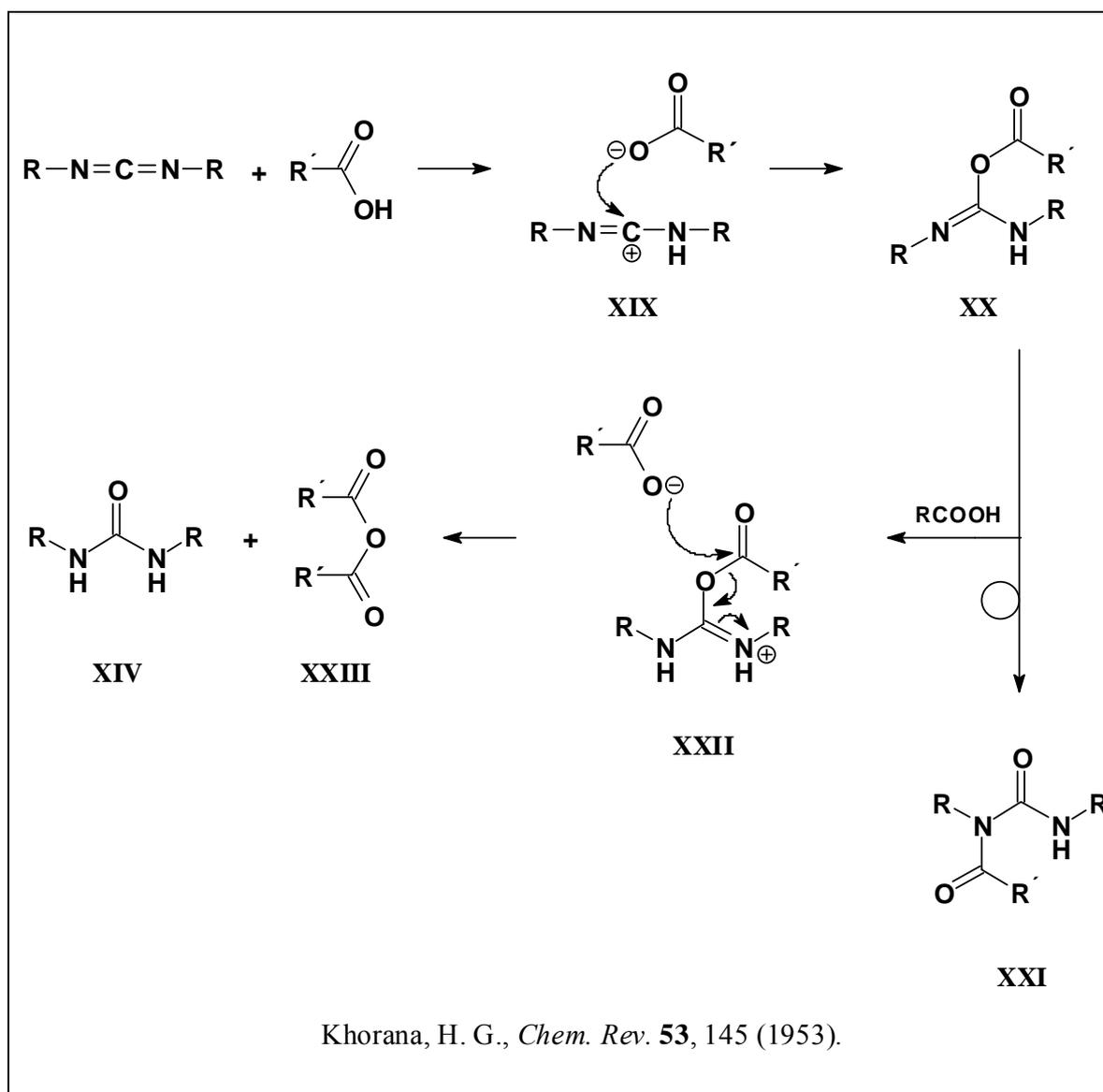
2.1.3 Cyclokondensation von Dicarbonsäuren unter Verwendung von Carbodiimiden

Carbodiimide sind Reagenzien, welche anfänglich vor allem in der Peptidchemie zur Knüpfung der Amidbindung und später in Additionsreaktionen sowie zur Herstellung von Heterocyclen eingesetzt wurden^[43-46].

Um die Reaktion und die Bildung der verschiedenen Produkte besser verstehen zu können, soll der Mechanismus der Aktivierung von Carbonsäuren mit Carbodiimiden gemäß *Khorana* dargestellt werden^[43]:

Der erste Schritt besteht in der Protonierung des Carbodiimids durch die Carbonsäure zum Kation **XIX**, welches vom Carboxylatanion unter Bildung von *O*-Acylisoharnstoff **XX** angegriffen wird. Dieses reaktive Intermediat kann sich durch Wanderung des Acylrestes vom *O*- zum *N*-Atom zum

N-Acylharnstoff **XXI** stabilisieren, was eine unerwünschte Nebenreaktion darstellt*. Alternativ kann eine zweite Protonierung, bei der das Kation **XXII** entsteht, diese Umlagerung verhindern. Ein nachfolgender Angriff des Carboxylatanions liefert den entsprechenden Harnstoff **XIV** und das Carbonsäureanhydrid **XXIII** als aktivierte Form der eingesetzten Carbonsäure.



Die Produktverteilung ist abhängig vom eingesetzten Carbodiimid, der Carbonsäure^[49], dem Lösungsmittel^[50], der Temperatur sowie etwaiger Katalysatoren^[43, 51].

* Mit aromatischen Carbodiimiden entstehen aus Carbonsäuren unter sehr milden Reaktionsbedingungen vornehmlich die gut kristallisierenden *N*-Acylharnstoffe. Aus diesem Grund werden Carbodiimide auch zur Charakterisierung von Carbonsäuren herangezogen^[47]. Für diesen Zweck eignet sich Bis-(4-dimethylaminophenyl)-carbodiimid am besten^[48].

Die Reaktion von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) mit Essigsäure wurde im Hinblick auf die entstehenden Produkte quantitativ ausgewertet^[52]. In Gegenwart von Triethylamin konnte gezeigt werden, dass dieses die Reaktionsgeschwindigkeit verringert und auch die Anhydrid-Bildung zugunsten der *N*-Acylharnstoff-Bildung verschiebt. Primäre Amine üben ebenfalls einen katalytischen Effekt auf die Entstehung der *N*-Acylharnstoff-Derivate aus.

2.2 Syntheseplanung ausgehend von Thiosalicylsäure

In Anlehnung an *Beck* sollte unter Ersatz der Hydroxylamin-Komponente durch Amine ein analoger Syntheseweg besprochen werden.

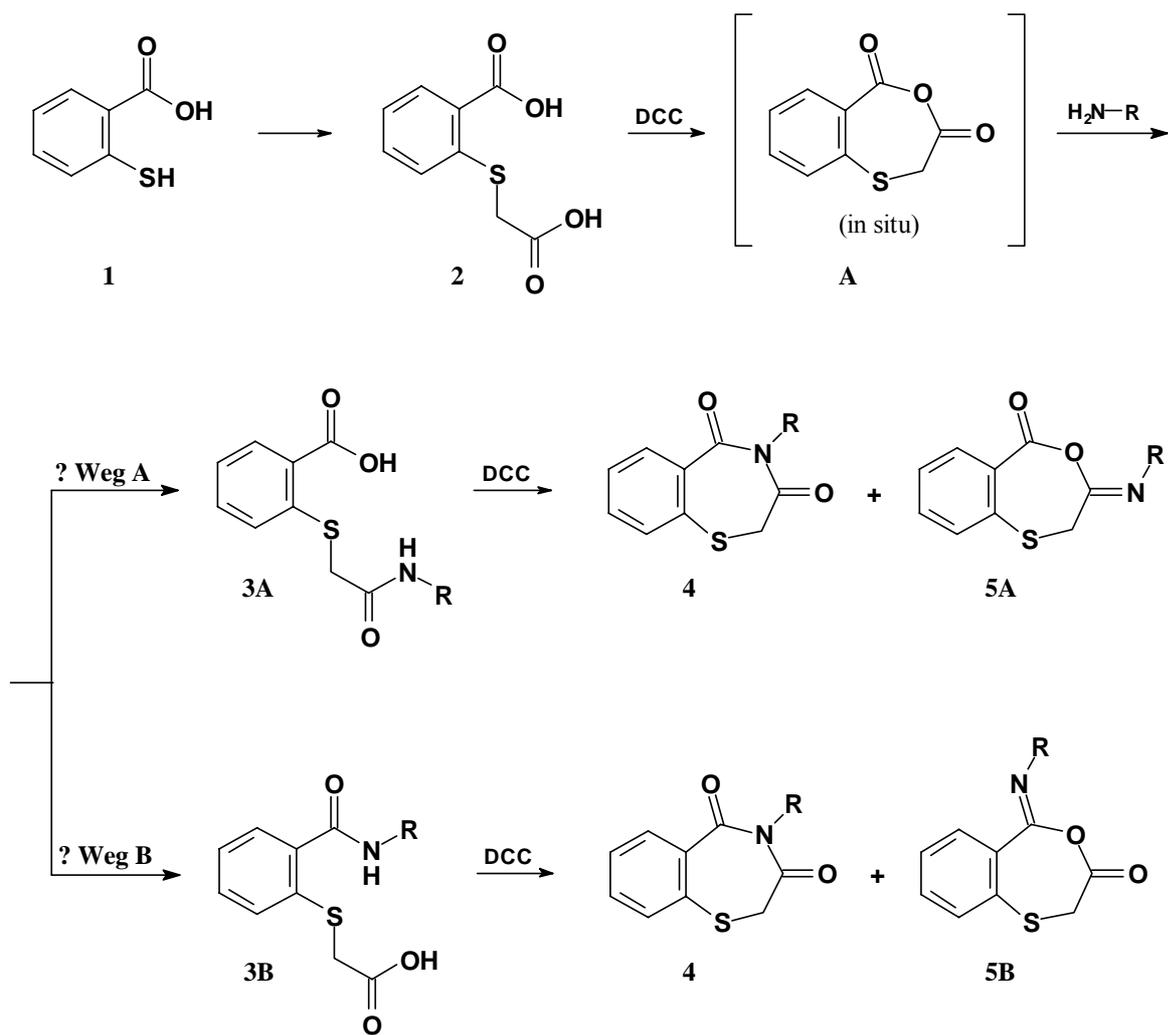
Die Ausgangssubstanz stellt Thiosalicylsäure dar (s. Schema 2-1, **1**), welche sich in guten Ausbeuten zu **2** alkylieren lässt. Hierbei ist es erforderlich ein Carboxyl-geschütztes Essigsäure-Derivat einzusetzen, um unter den basischen Reaktionsbedingungen eine ausreichende Aktivität des Reagenzes zu gewährleisten. Für Dicarbonsäuren ist die Bildung eines inneren Anhydrides in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid beschrieben^[46]. Dieses sollte durch Umsetzung mit einem Amin das entsprechende Amid liefern, wobei die Entstehung der beiden isomeren Amide **3A** und **3B** denkbar ist.

In der Literatur finden sich keine Angaben über die Reaktivität von aromatischen im Vergleich zu aliphatischen Carbonsäuren bezogen auf die Amidierung mit Carbodiimiden. Insofern ist es nicht möglich, das nach der Aktivierung mit Dicyclohexylcarbodiimid und anschließender Aminolyse resultierende Amid vorherzusagen. Ob die geplante Reaktion folglich auf dem Weg A, dem Weg B oder auf beiden Wegen abläuft, lässt sich im Vorfeld nicht abschätzen und ist Gegenstand der Untersuchung.

Die Carbonsäure-amide **3A** oder Amid-carbonsäuren* **3B** sollten sich durch Dicyclohexylcarbodiimid zum siebengliedrigen Imid **4** und / oder korrespondierenden Isoimid **5A** bzw. **5B** dehydratisieren lassen. Das geplante Syntheseverfahren ist nachfolgend dargestellt.

* Diese Nomenklatur, bei der die Funktionalität am Aromaten zuerst und die an der aliphatischen Seitenkette danach, mit einem Bindestrich voneinander getrennt, genannt wird, dient im allgemeinen Teil dieser Arbeit der Übersichtlichkeit. Der jeweilige IUPAC-Name ist im experimentellen Teil aufgeführt.

Schema 2-1:

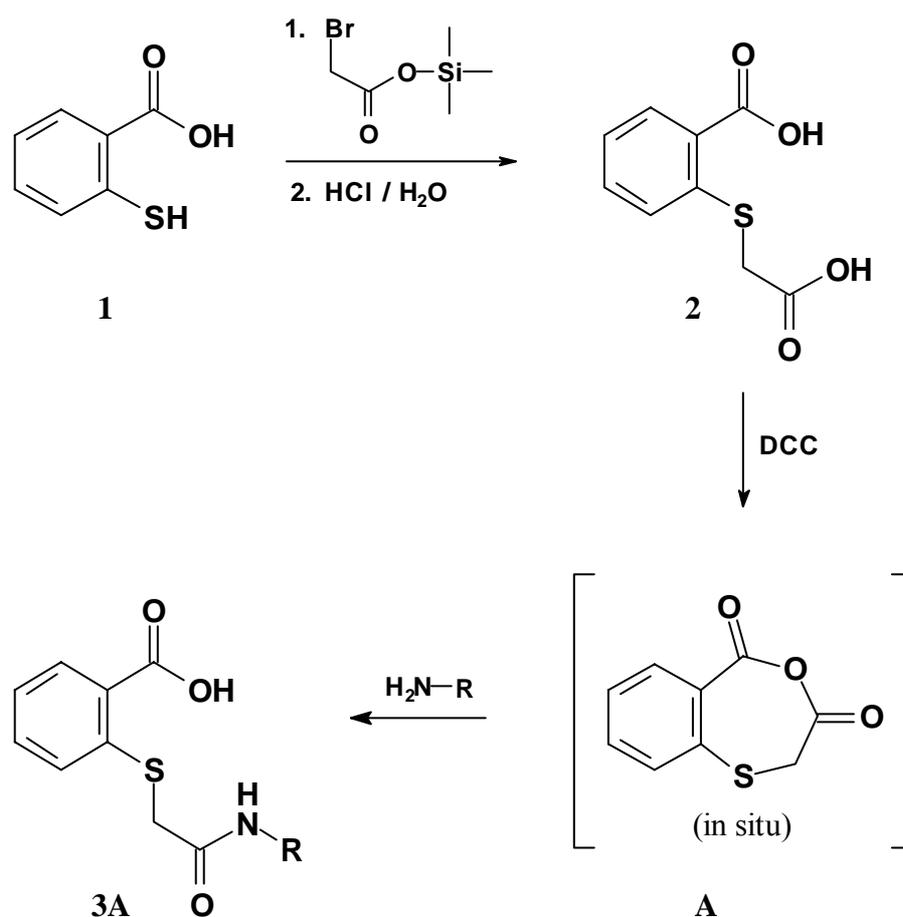


2.3 Vorstufen

2.3.1 Darstellung von 2-{[2-Amino-2-oxoethyl]sulfanyl}benzoesäuren

Ausgehend von käuflicher Thiosalicylsäure (s. Schema 2-2, **1**) wurde durch Alkylierung mit Bromessigsäure-trimethylsilylester und anschließender saurer Hydrolyse 2-Carboxymethylsulfanyl-benzoesäure (**2**) hergestellt. Diese wurde mit DCC und verschiedenen Anilinen versetzt, wobei sich stets das Anilid **3A** der aliphatischen Carbonsäure bildete*. Die Entstehung der in Abschnitt 2.2 in Betracht gezogenen isomeren Verbindung **3B** konnte nicht beobachtet werden**.

Schema 2-2:



* Die Identifizierung des Isomers erfolgte mittels zweidimensionaler Kernresonanzspektren.

** Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der Arbeit von Beck: Sie hat bei der Umsetzung von Verbindung **A** mit Hydroxylaminen stets das Hydroxamat der aliphatischen Carbonsäure erhalten.

Tabelle 2-1: Hergestellte 2-{[2-Amino-2-oxoethyl]sulfanyl}benzoesäuren

3A	R
a	2-Cl-Ph
b	4-F-Ph
c	2-CF ₃ -Ph
d	Ph-CH ₂

2.3.2 Eigenschaften der 2-{[2-Amino-2-oxoethyl]sulfanyl}benzoesäuren

Die Verbindungen **3A** stellen weiße, amorphe Pulver dar. Die Derivate **3Aa**, **3Ab** und **3Ad** wurden in Ausbeuten um 60 %, Verbindung **3Ac** nur zu 37 % erhalten, was durch die sterische Hinderung auf Grund der Trifluormethyl-Gruppierung erklärt werden kann. Die Ausbeuten liegen niedriger als man es für eine Amidierung erwarten würde, was an der katalytischen Wirkung der primären Amine liegen könnte (s. Abschnitt 2.1.3).

Im Infrarot-Spektrum sind vier Banden charakteristisch: Die NH-Valenzschwingung von 3280 cm⁻¹ bis 3260 cm⁻¹ und drei Carbonyl-Valenzschwingungen, bei 1680 cm⁻¹ für die aromatische Carbonsäure sowie bei 1660 cm⁻¹ bzw. 1520 cm⁻¹ für die Amid-Gruppe.

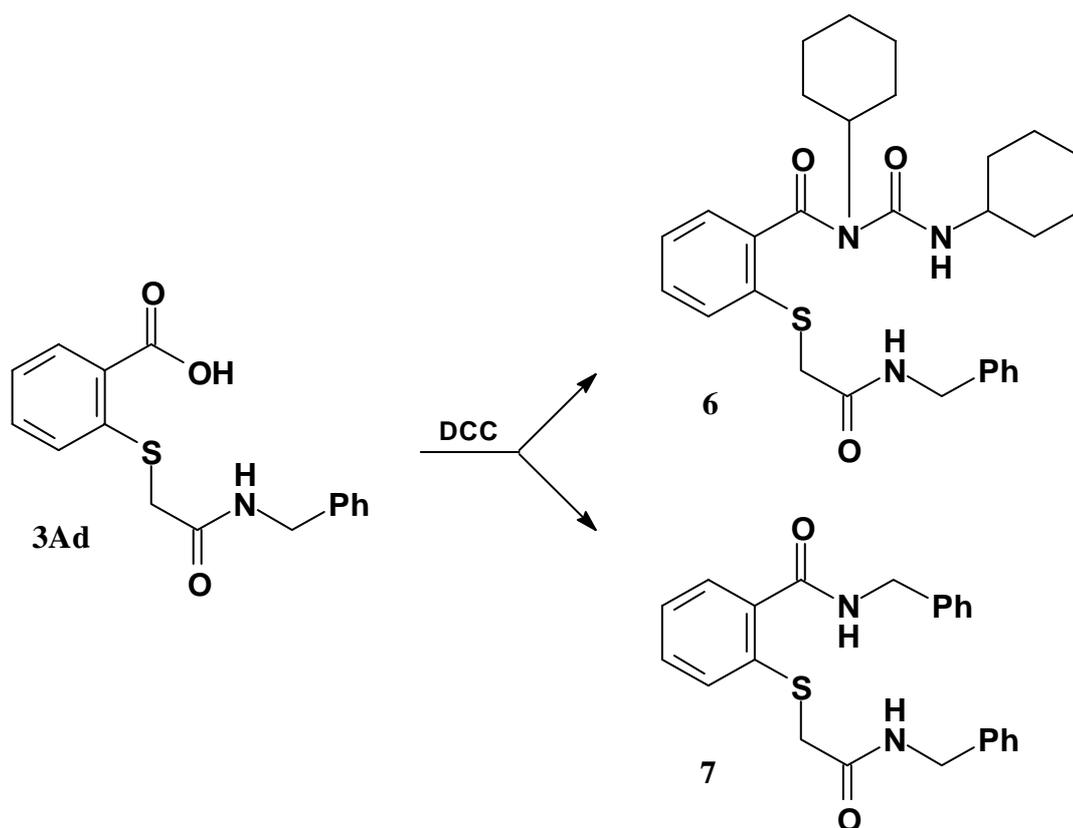
2.4 **Versuche zur Cyclokondensation der 2-{[2-Amino-2-oxoethyl]sulfanyl}benzoesäuren**

2.4.1 Versuche unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid

Die Carbonsäure-amide **3A** sollten durch ein weiteres Äquivalent DCC zu den Imiden **4** und / oder den Isoimiden **5A** cyclisiert werden. Die Carbonsäure-anilide setzten sich in unterschiedlichen Lösungsmitteln (Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dichlormethan) nur zu einem Teil um, wobei das entstandene Produkt nicht identifiziert werden konnte.

Aus der Reaktion des *N*-Benzyl-Derivates **3Ad** mit DCC konnte nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel zu 40 % der *N*-Acylharnstoff **6** und zu 30 % das Diamid **7** isoliert werden.

Schema 2-3:

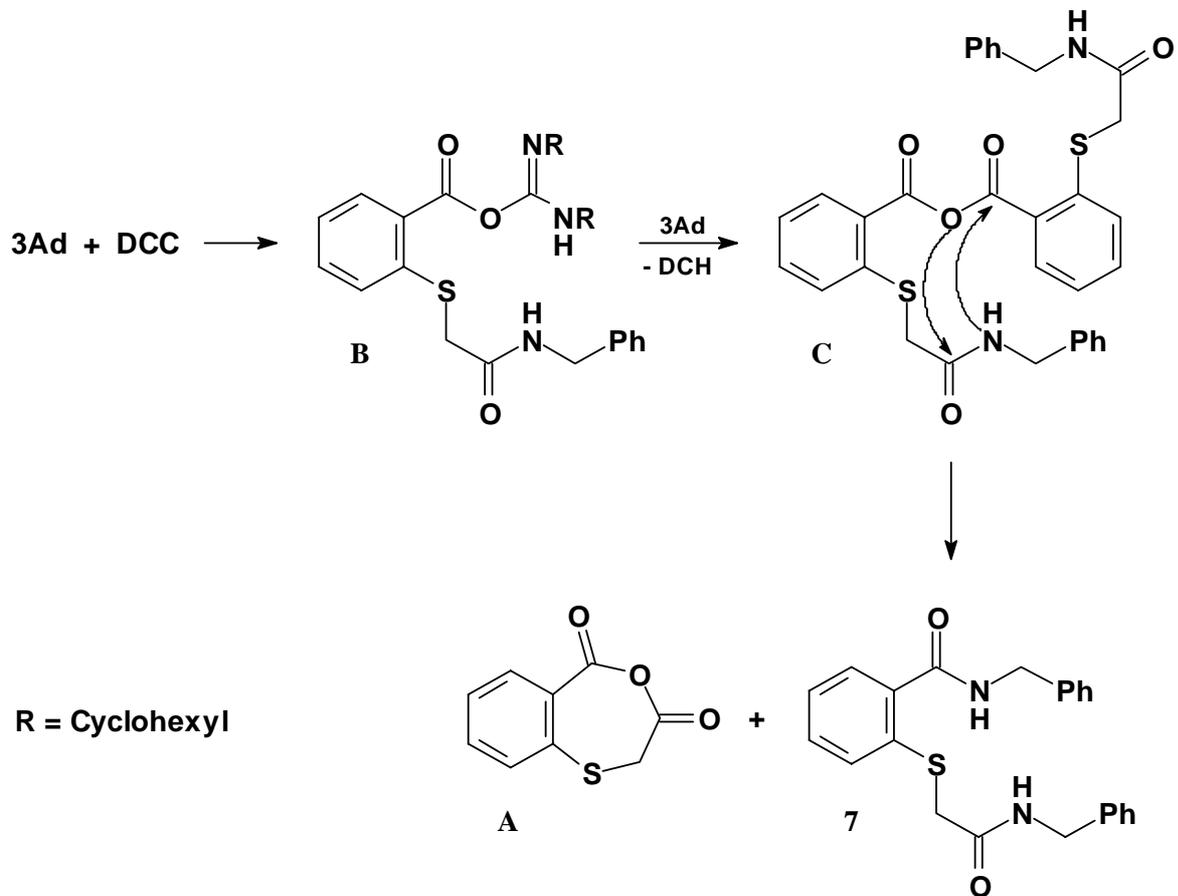


Der *N*-Acylharnstoff **6** stellt das in Abschnitt 2.1.3 beschriebene Umlagerungsprodukt dar. Die Bildung des Diamides **7** hingegen kann folgendermaßen erklärt werden (s. Schema 2-4):

Aus dem Carbonsäure-amid **3Ad** und DCC wird intermediär der *O*-Acylisoharnstoff **B** gebildet, welcher mit einem weiteren Molekül **3Ad** unter Abspaltung von Dicyclohexylharnstoff (DCH) zum entsprechenden Carbonsäureanhydrid-amid **C** reagiert. Dieses kann cyclisieren, wobei das Diamid **7** und das Carbonsäureanhydrid **A** entstehen*. Sowohl die Bildung von Carbonsäureanhydrid-amiden als auch von Diamiden ist bei der Dehydratisierung von Carbonsäure-amiden bekannt^[53].

* Das Anhydrid **A** konnte nicht isoliert werden.

Schema 2-4:



Versuche, welche unter Variation der Reihenfolge der Reaktanden-Zugabe, der DCC-Äquivalente sowie einer Katalyse mit *p*-Toluensulfonsäure unternommen wurden, erbrachten ebenfalls nicht die intramolekulare Cyclisierung zum 1,4-Benzothiazepin-3,5-dion.

Aus diesem Grund schien die Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid zur Cyclodehydratisierung ungeeignet. Zur Bildung des Imides / Isoimides aus den Verbindungen **3A** wurden daraufhin weitere Reagenzien erprobt.

2.4.2 Versuche unter Verwendung weiterer Aktivierungsreagenzien für Carbonsäuren

Die folgenden Versuche wurden mit Verbindung **3Aa** als Modellsubstanz durchgeführt. Zum Einsatz kamen Diisopropyl-carbodiimid (DIPC), Carbonyldiimidazol (CDI), Thionylchlorid, Acetanhydrid / Natriumacetat und Di-2-pyridyl-carbonat (DPC) (s. Schema 2-5).

Mit DIPC wurde die Reaktion in Tetrahydrofuran (THF) unter Rückfluss durchgeführt. Nach wässriger Aufarbeitung, Extraktion mit Dichlormethan und Chromatographie an Kieselgel* konnte lediglich der *N*-Acylharnstoff **8** isoliert werden.

Bei der Vereinigung des Carbonsäure-anilids mit der doppelmolaren Menge an CDI und zweistündigem Refluxieren in THF ist ein Produkt entstanden, welches nicht identifiziert werden konnte.

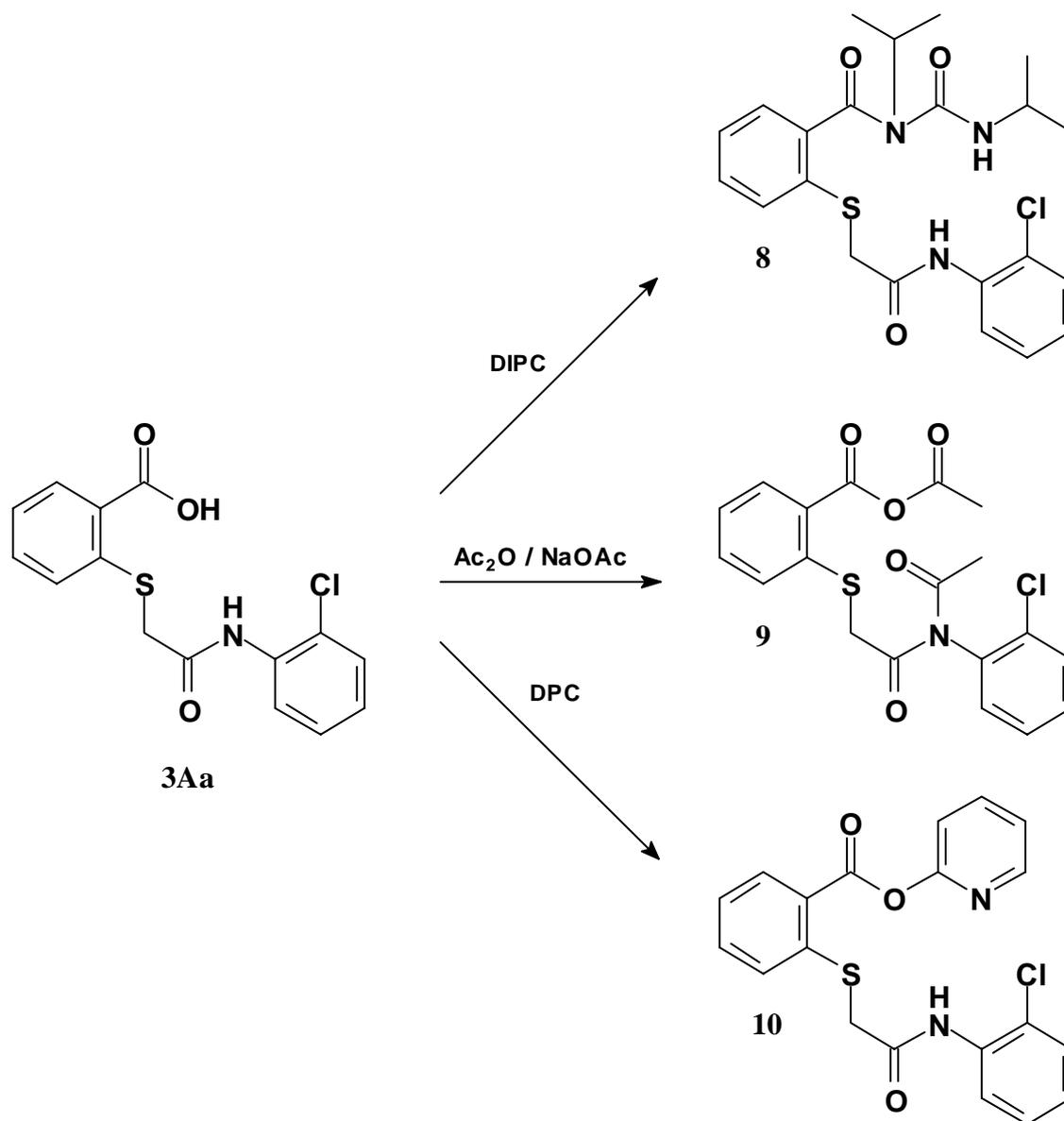
Aus der Umsetzung von Substanz **3Aa** in Toluol mit überschüssigem Thionylchlorid ging das Edukt nach Erhitzen unverändert hervor.

Nach zweistündigem Rückflusserhitzen in Essigsäureanhydrid und Natriumacetat, Eingießen in Wasser und Extraktion mit Dichlormethan fiel eine Verbindung an, die sich als das *N*-acetylierte gemischte Anhydrid **9** entpuppte.

Für die Umsetzung mit Di-2-pyridyl-carbonat wurde das Reagenz nach einer Vorschrift von *Kim* und *Mitarbeitern* unter Verwendung von Triphosgen, 2-Hydroxy-pyridin und Triethylamin hergestellt^[54]. In der nachfolgenden Umsetzung wurden das Carbonsäure-anilid **3Aa**, das *in situ* hergestellte DPC und katalytische Mengen an 4-Dimethylaminopyridin vereinigt und für drei Stunden in Toluol erhitzt. Nach Zusatz von Wasser, Trennung der Phasen und erneuter Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan, wurde der Verdampfungsrückstand an Kieselgel chromatographiert*. Als Produkt ließ sich der 2-Hydroxy-pyridinester **10** des Ausgangsmaterials nachweisen.

* Elutionsmittel: Dichlormethan / Ethylacetat / Petrolether = 6 / 2 / 2

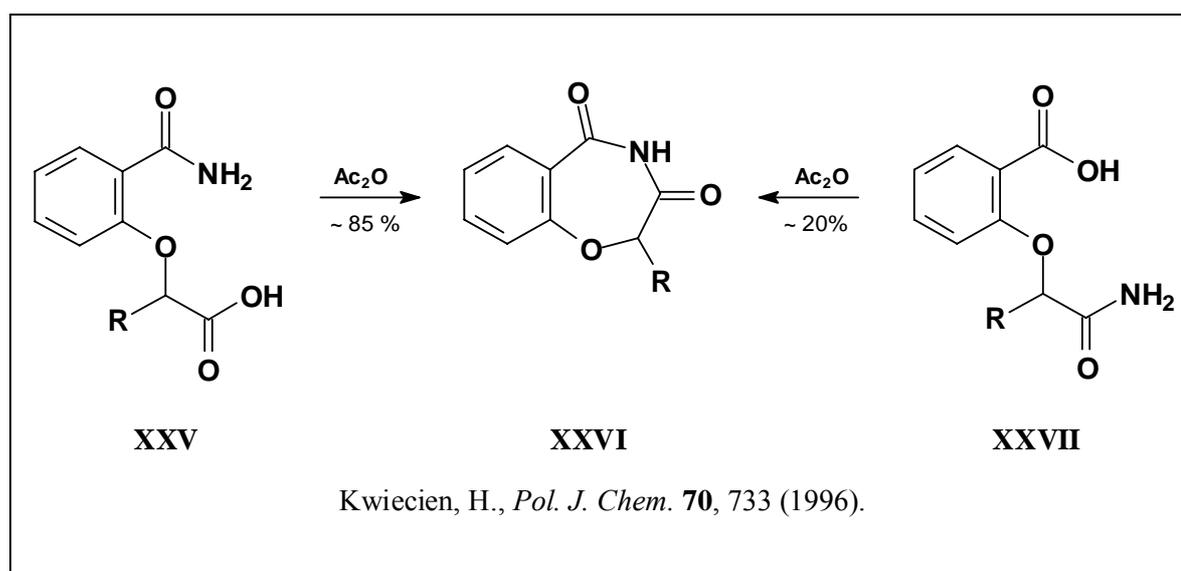
Schema 2-5:



2.5 Diskussion der Ergebnisse aus Abschnitt 2.4

Die in Abschnitt 2.4 dargestellten Umsetzungen führen zu dem Schluss, dass die Verbindungen **3A** keine geeigneten Vorstufen für eine Cyclisierung zum Siebenring darstellen*. Mit verschiedenen Aktivierungsreagenzien für Carbonsäuren sind stabile, offenkettige Produkte entstanden.

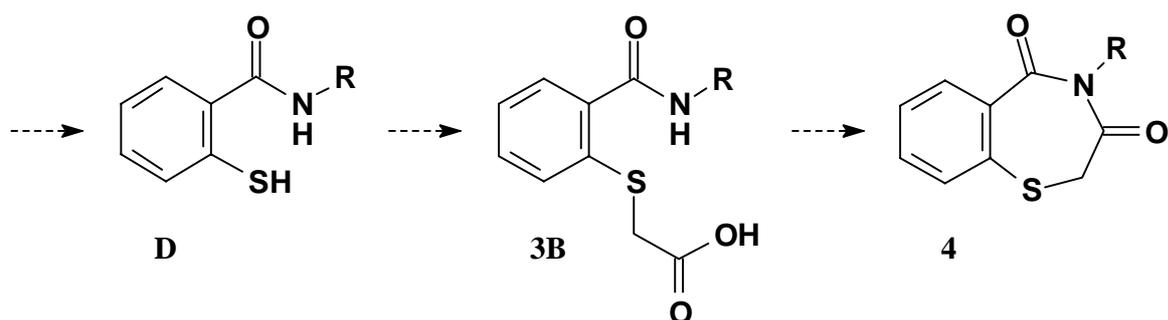
Kwiecien beschäftigte sich mit der Synthese und den Eigenschaften von 1,4-Benzoxazepinen, die er aus Carbonsäure-amiden aufbaute^[10]. Dabei stellte er fest, dass sich Verbindungen des Typs **XXV** durch Erhitzen in Acetanhydrid leicht in die cyclischen Imide **XXVI** überführen ließen, wobei Ausbeuten von etwa 85 % erhalten wurden. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen lieferten Substanzen des Typs **XXVII** nur zu 15 - 20 % das Benzoxazepin **XXVI**.



* Im Gegensatz hierzu gelang *Beck* der Ringschluss der analogen Carbonsäure-hydroxamate mit Dicyclohexylcarbodiimid zu den siebengliedrigen Imiden und Isoimiden.

Diese Beobachtung von *Kwiecien*, gepaart mit eigenen vergeblichen Versuchen die *S*-analogen Verbindungen des Typs **XXVII** zu cyclisieren, erbrachten den Befund, dass die Amid-carbonsäuren **3B** geeignetere Vorstufen für den Ringschluss darstellen müssten. Aus diesem Grund wurde der in Abschnitt 2.2 skizzierte Syntheseweg – zugunsten des nachfolgend aufgeführten – verlassen.

Schema 2-6:



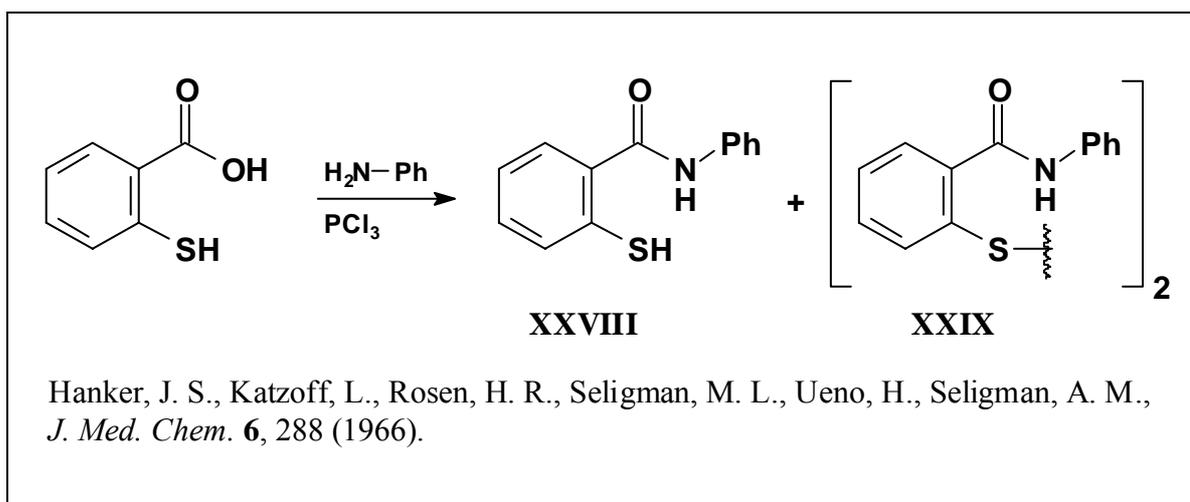
Im Folgenden sollten Methoden zur Gewinnung von Amiden des Typs **D** und zur Cyclisierung zum 1,4-Benzothiazepin-3,5-dion **4** gefunden werden.

2.6 Literaturübersicht zum modifizierten Syntheseweg

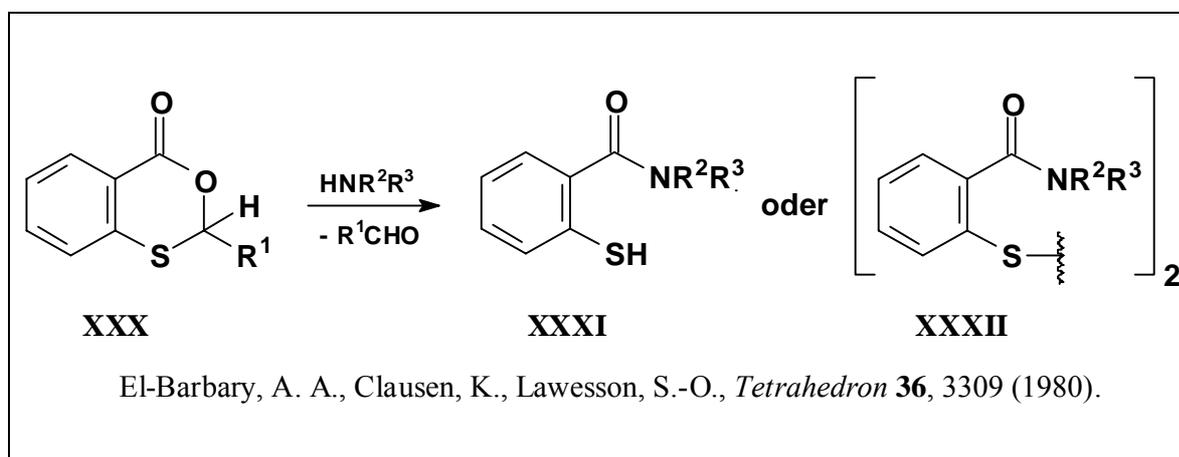
2.6.1 Synthese von 2-Mercaptobenzamiden

Schlüsselverbindungen bei der Herstellung von Schwefel und Stickstoff enthaltenden benzoanellierten Heterocyclen stellen die 2-Mercaptobenzamide **D** dar. Eine Auswahl von Literaturzitate soll einen Überblick über die Synthese dieser Verbindungsklasse geben.

Hanker und *Mitarbeiter* versetzten zur Gewinnung von 2-Mercaptobenzanilid eine erwärmte Lösung von Anilin und 2-Mercaptobenzoesäure in Pyridin sukzessive mit Phosphortrichlorid^[55]. Dabei entstand das gewünschte Mercaptobenzamid **XXVIII** zu etwa 40 %. Als Nebenprodukt resultierte stets das Dithiobis-benzamid **XXIX**.

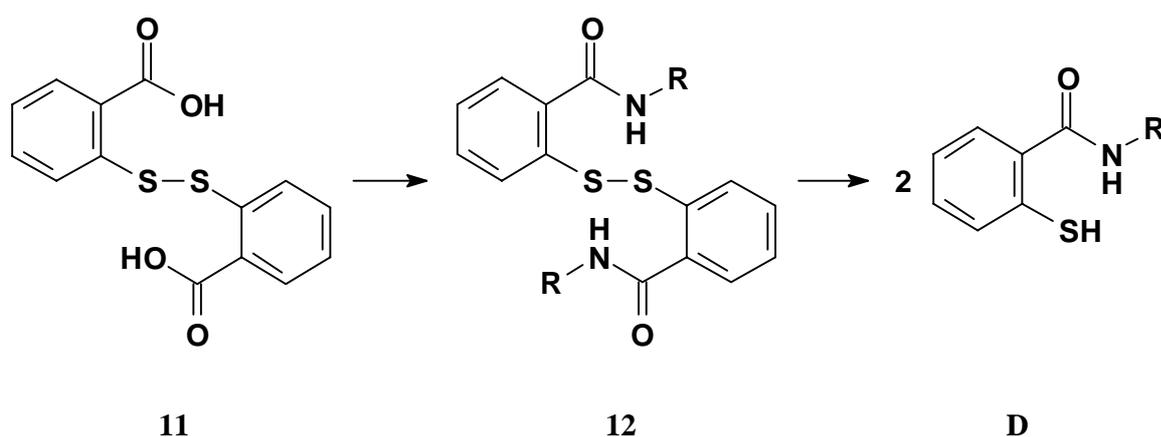


Eine weitere Möglichkeit der Synthese von 2-Mercaptobenzamiden besteht in der Umsetzung von 3,1-Benzoxathian-4-onen **XXX** – aus 2-Mercaptobenzoessäure und verschiedenen Aldehyden erhältlich – mit Aminen^[56]. Bei einigen Derivaten ist die ausschließliche Bildung des Disulfides **XXXII** beschrieben.



Bei der gängigsten Methode dient 2,2'-Dithiodibenzoesäure (**11**) als Ausgangsmaterial (s. Schema 2-7). Diese wird nach Aktivierung mit der Amin-Komponente umgesetzt und anschließend reduziert.

Schema 2-7:



Die Aktivierung der Carbonsäurefunktionen kann mit verschiedenen Reagenzien bewerkstelligt werden, von denen hier nur einige genannt werden sollen. Üblich ist die Herstellung eines Carbonsäurechlorides durch Verreiben mit Phosphorpentachlorid^[57] oder durch das Erhitzen mit Thionylchlorid^[58]. Eine neuere Variante stellt die Kombination aus einem

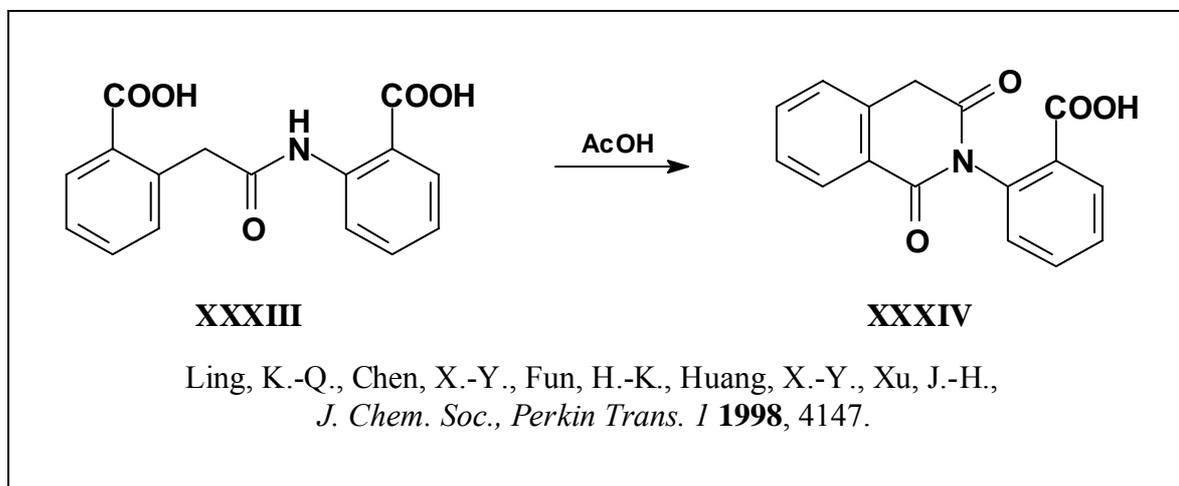
Carbodiimid und einem Acylierungskatalysator wie 4-Dimethylaminopyridin^[59], *N*-Hydroxysuccinimid^[60] oder 1-Hydroxybenzotriazol^[61] dar.

Die auf diesem Weg erhältlichen 2,2'-Disulfandiylbis-benzamide* **12** können mit unterschiedlichen Reagenzien – wie z. B. Zink und Essigsäure oder Salzsäure^[26], Natriumdithionit^[59], Natriumborhydrid^[59, 64], Triphenylphosphin^[65] oder Tri-(2-carboxyethyl)-phosphin-Hydrochlorid^[61] – zu den entsprechenden 2-Mercaptobenzamiden **D** reduziert werden.

2.6.2 Cyclisierung von (2-Carbamoylmethyl)-benzoesäuren

Das intermediär vorliegende 2-Mercaptobenzamid soll nach Alkylierung mit einem Essigsäure-Derivat zum 1,4-Benzothiazepin-3,5-dion cyclisiert werden.

Ringschlussreaktionen von Carbonsäuren und Amiden zu sechs- und siebengliedrigen Imiden sind in der Literatur häufig beschrieben. Beispielsweise erhielten *Ling* und *Mitarbeiter* das Homophthalimid **XXXIV** durch Erhitzen der Vorstufe **XXXIII** in Eisessig^[66].



Eine analoge Cyclisierung von einem Amid und einer Carbonsäure führte die Arbeitsgruppe um *Stiz* unter Verwendung einer Mischung von Eisessig und Acetylchlorid durch^[67].

* Die Disulfandiylbis-benzamide liefern ohne reduktive Behandlung 1,2-Benzisothiazoliumchloride^[62] sowie nach Reduktion und weiterer Umsetzung beispielsweise 2,4-Dioxodihydro-5,6-benzo-1,3-thiazine^[26], 1,2-Benzisothiazolin-3-one^[63] und zahlreiche 1,4-Benzothiazepine^[28, 59].

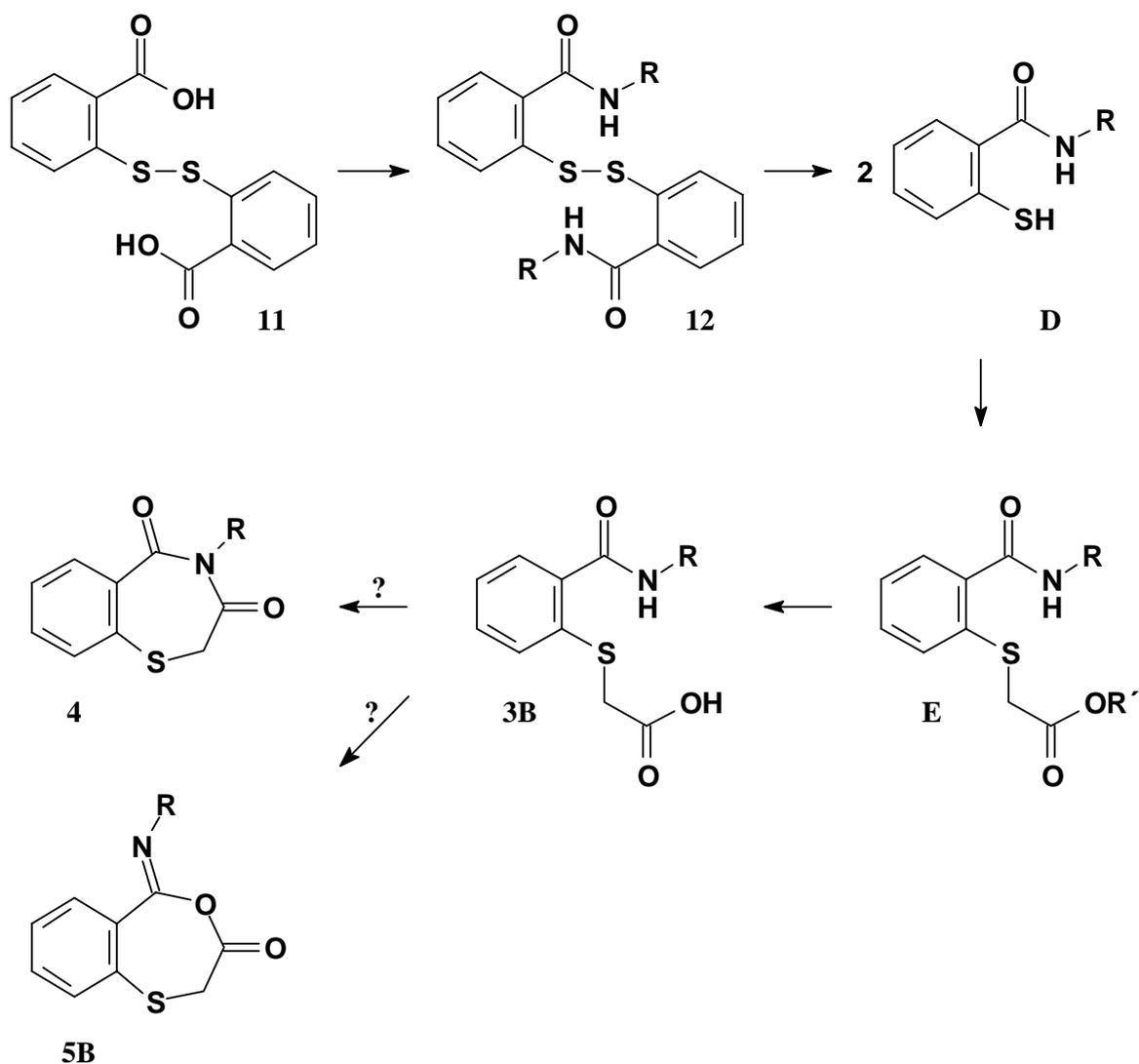
Lowe berichtete über die Bildung von Homonaphthalimiden (benzoanellierte siebengliedrige Imide) aus den entsprechenden Carbonsäure-amid-Vorstufen durch Behandeln mit Acetanhydrid und Natriumacetat unter Rückfluss^[68].

2.7 Syntheseplanung ausgehend von 2,2'-Dithiodibenzoessäure

Um zu den geplanten 1,4-Benzothiazepin-3,5(2*H*,4*H*)-dionen **4** und 5-Imino-5*H*-4,1-benzoxathiepin-3(2*H*)-onen **5B** zu gelangen, wurde der Weg über die Disulfide gewählt, da andere Verfahren (s. Abschnitt 2.6) zur direkten Herstellung von 2-Mercaptobenzamiden stets zu einem Gemisch von Thiol und Disulfid führen.

Als Ausgangsverbindung dient käufliche 2,2'-Dithiodibenzoessäure (**11**), die mit überschüssigem Thionylchlorid aktiviert und mit verschiedenen Aminen umgesetzt die Disulfandiylbis-benzamide **12** liefern soll (s. Schema 2-8). Anschließend waren die Reduktion zum 2-Mercaptobenzamid **D** und die umgehende Alkylierung mit einem geschützten Essigsäure-Derivat zu den Amid-carbonsäureestern **E** geplant. Nach Entfernen der Schutzgruppe sollte die intramolekulare Kondensation der Carbonsäure mit dem Amid die gewünschten Heterocyclen **4** und / oder **5B** ergeben.

Schema 2-8:



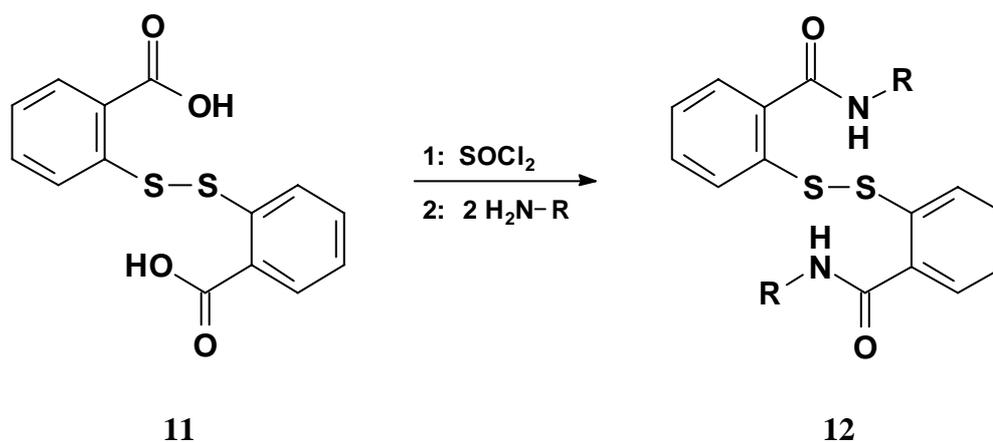
Dieses Verfahren beinhaltet den Vorteil, dass 2,2'-Dithiodibenzoesäure als Ausgangsmaterial bereits eine innere Schutzgruppe für das reaktive und oxidationsempfindliche Thiol enthält, welche nach erfolgter Amidierung durch Reduktion leicht gespalten werden kann.

2.8 Vorstufen für den modifizierten Syntheseweg

2.8.1 Darstellung von 2,2'-Disulfandiylbis-benzamiden

Die in dieser Arbeit verwendeten 2,2'-Disulfandiylbis-benzamide **12** wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *Wagner* und *Richter* synthetisiert^[26] (s. Schema 2-9). Ausgehend von Dithiodibenzoessäure (**11**) erfolgte die Bildung des Dithiodibenzoessäuredichlorides mit überschüssigem Thionylchlorid. Letzteres wurde im Vakuum entfernt und das Benzoessäurechlorid ohne weitere Reinigung in eine Lösung des jeweiligenamins in Dichlormethan eingetragen. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurden die aus dem Reaktionsansatz ausgefallenen Disulfandiylbis-benzamide **12** abfiltriert.

Schema 2-9:



Die hergestellten Disulfide **12** sind stabile, weiße bis beige-farbene, amorphe Festsubstanzen. Ihre IR-Spektren zeigen eine NH-Absorptionsbande von 3410 bis 3280 cm⁻¹ und zwei Carbonylbanden im Bereich von 1620 bis 1670 cm⁻¹ sowie von 1520 bis 1540 cm⁻¹.

2.8.2 Darstellung von (2-[(Amino)carbonyl]phenyl)sulfanyl)essigsäuren

Um die am besten geeignete Methode für die Reduktion der Disulfandiylbisbenzamide zu den Mercaptobenzamiden zu finden, wurden verschiedene Reagenzien erprobt. Zum Einsatz kamen eine Mischung aus Zink und Eisessig sowie Triphenylphosphin und Natriumborhydrid unter Stickstoff-Atmosphäre. Die folgende Alkylierung des Thiols wurde mit Bromessigsäure-trimethylsilylester entweder *in situ* oder nach Isolierung des Thiols durchgeführt.

Die Reduktion mit Zink / Eisessig und anschließende Alkylierung lieferte lediglich Ausbeuten um 20 % und wurde nicht weiterverfolgt.

Bei der Umsetzung der Disulfide mit Triphenylphosphin erwies sich die Trennung der Thiole von dem Oxidationsprodukt Triphenylphosphinoxid als problematisch. Aus diesem Grund wurde die Verwendung dieses Reagenzes ebenfalls nicht weiter in Betracht gezogen.

Die Reduktion von Disulfiden mit Natriumborhydrid kann in verschiedenen Alkoholen als Lösungsmittel erfolgen. Hierbei entstehen keine störenden Nebenprodukte. Wird in wasserfreiem Ethanol gearbeitet, so lässt sich die Reaktionsfolge aus Reduktion und Alkylierung mit Bromessigsäure-trimethylsilylester als „Eintopf-Reaktion“ durchführen (s. Schema 2-10). Zur Hydrolyse des Silylesters wird der ölige Verdampfungsrückstand mit verdünnter Salzsäure behandelt. Die Verbindungen **3B** fielen nach Extraktion und Kristallisation in Ausbeuten von 40 – 75 % an.

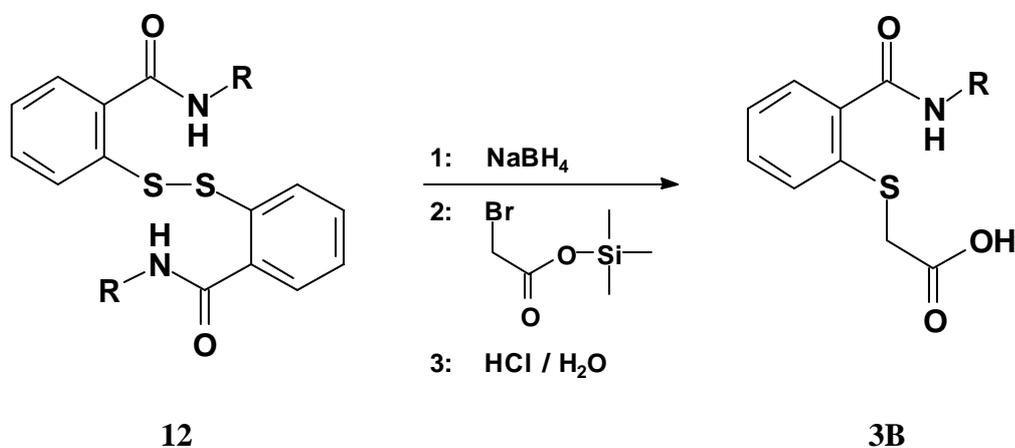
Schema 2-10:

Tabelle 2-2: Hergestellte 2,2'-Disulfandiylbis-benzamide und
({2-[(Amino)carbonyl]phenyl}sulfanyl)essigsäuren

12, 3B	R
a	PhCH ₂
b	4-F-PhCH ₂
c	2-Cl-PhCH ₂
d	PhC ₂ H ₄
e	(CH ₃) ₂ CH
f	4-F-Ph
g	2-Cl-Ph
h	2-CF ₃ Ph

Die Amid-carbonsäuren **3B** sind weiße, amorphe Pulver. Im Infrarot-Spektrum beobachtet man vier charakteristische Absorptionsbanden: Bei 3375 - 3250 cm⁻¹ die NH-Valenzschwingung, bei 1725 - 1700 cm⁻¹ die C=O-Valenzschwingung der Carbonsäure und von 1650 - 1600 cm⁻¹ sowie von 1560 - 1520 cm⁻¹ die C=O-Valenzschwingungen des Amides.

2.9 Cyclokondensation der ({2-[(Amino)carbonyl]phenyl}-sulfanyl)essigsäuren

2.9.1 Cyclokondensation unter Verwendung von Eisessig / Acetylchlorid

Die Cyclisierung der Verbindungen **3B** wurde in einer 1 : 2 – Mischung aus Eisessig und Acetylchlorid unter Rückflusserhitzen durchgeführt. Eingießen des Reaktionsansatzes in Wasser, Extraktion mit Dichlormethan und nachfolgende säulenchromatographische Reinigung lieferte die Benzothiazepin-dione **4** analysenrein. Die Bildung der ebenfalls angestrebten Heterocyclen **5B** konnte nicht beobachtet werden.

Schema 2-11:

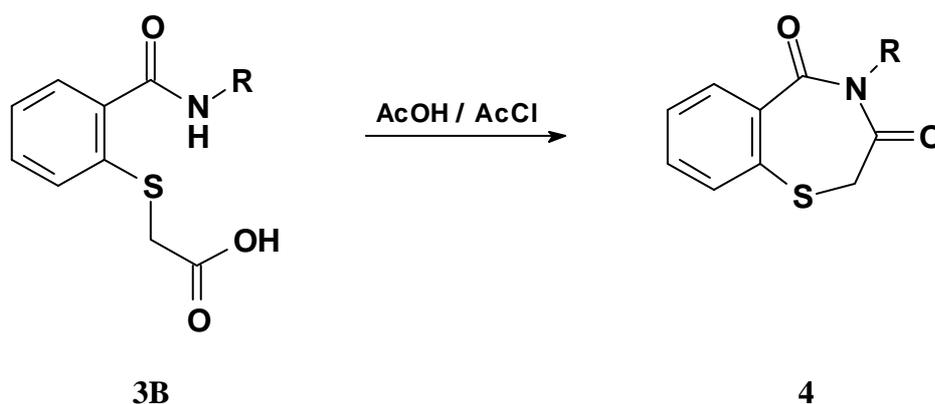


Tabelle 2-3: Hergestellte 1,4-Benzothiazepin-3,5(2H,4H)-dione*

4	R
a	PhCH ₂
b	4-F-PhCH ₂
c	2-Cl-PhCH ₂
d	PhC ₂ H ₄

Die entsprechenden Imide aus den Verbindungen **3Be-h** ließen sich mit dieser Methode nicht erschließen. Bei dem Isopropyl-Derivat **3Be** konnte dünnschichtchromatographisch lediglich die Zersetzung festgestellt werden, ebenso bei dem Versuch, den Ringschluss durch Erhitzen in Thionylchlorid zu bewerkstelligen. Die Aryl-Derivate **3Bf-h** gingen unter den oben aufgeführten Bedingungen keine Reaktion ein.

2.9.2 Eigenschaften der 1,4-Benzothiazepin-3,5(2H,4H)-dione

Die als farbige Öle anfallenden 1,4-Benzothiazepin-3,5-dione **4** stellen stabile Verbindungen dar, welche bei Lagerung über zwei Jahre keine Anzeichen von Zersetzung erkennen ließen.

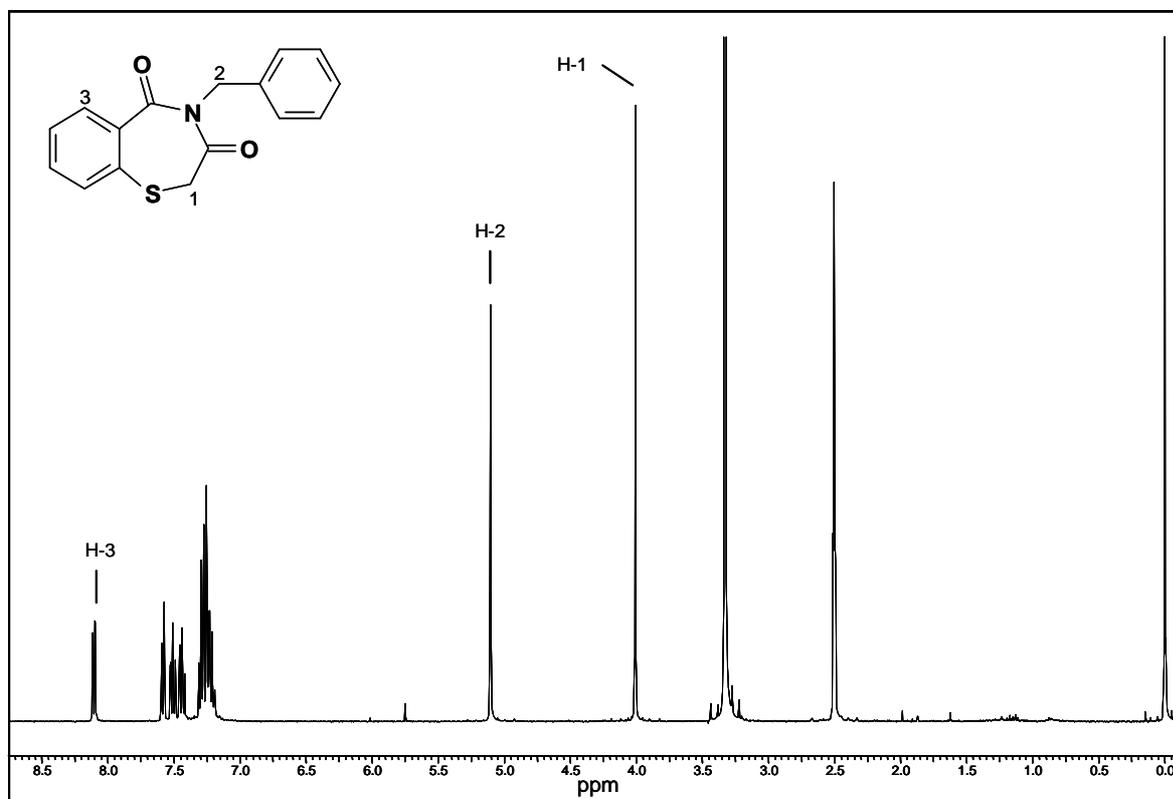
Im IR-Spektrum ist diese Verbindungsklasse durch zwei scharfe Carbonyl-Absorptionsbanden bei 1700 und 1640 cm⁻¹ charakterisiert.

* Ausgewählte Derivate der Verbindungen **3B** und **4** wurden hinsichtlich ihrer Wirkungen an Nutzpflanzen untersucht. Nähere Ausführungen hierzu s. Abschnitt 5.1.

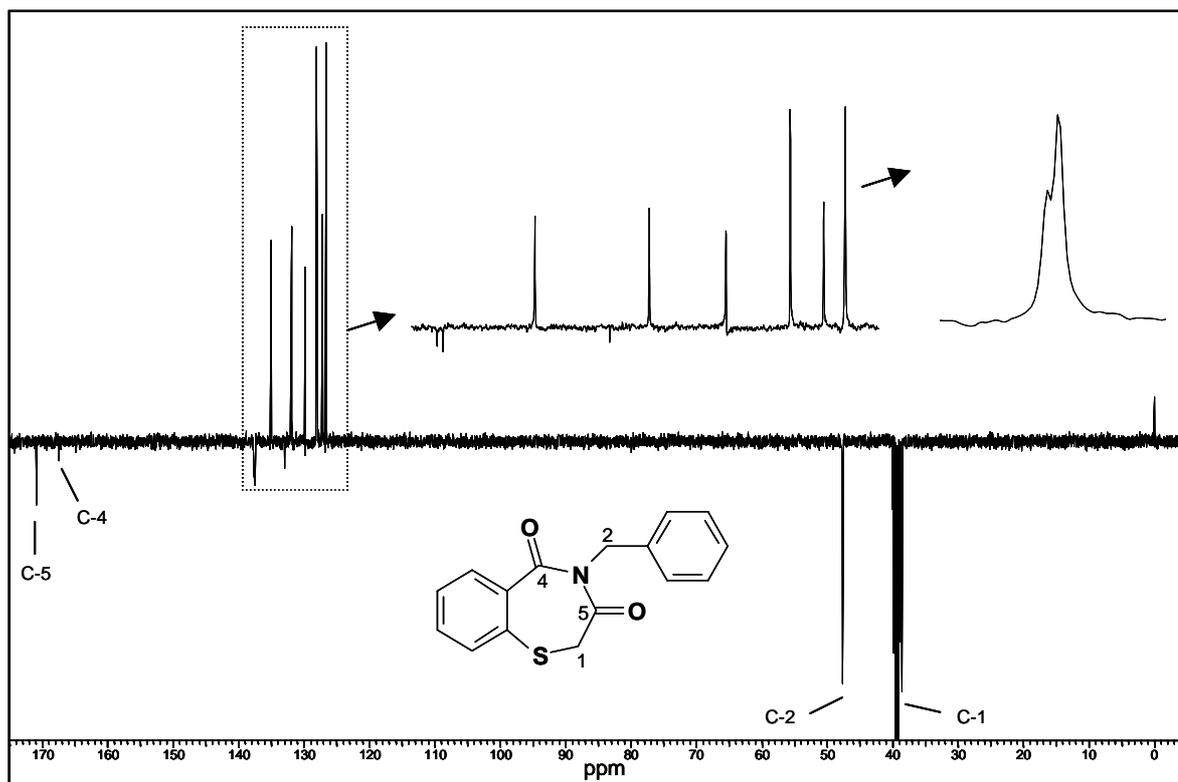
Beispielhaft sollen im Folgenden die Kernresonanzspektren des *N*-Benzyl-Derivates **4a** erläutert werden.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (s. Abb. 2-1) zeigt ein Singulett bei 4,01 ppm, welches den Methylenprotonen H-1 zuzuordnen ist. Die benzylichen Protonen erzeugen ebenfalls ein Singulett bei der chemischen Verschiebung von 5,10 ppm. Acht aromatische Protonen erscheinen als Multipllett von 7,19 bis 7,59 ppm. Das Signal des aromatischen Protons H-3 ist im Vergleich dazu tieffeldverschoben und als doppeltes Dublett bei 8,11 ppm zu erkennen.

Abb. 2-1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **4a** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)



Im Kohlenstoff-Kernresonanzspektrum (s. Abb. 2-2) liefern die sekundären C-Atome der Methylen- und der Benzyl-Gruppe Signale bei 38,64 und 47,66 ppm. Für die neun tertiären aromatischen Kohlenstoffatome sind sieben Peaks zwischen 126,67 und 135,04 ppm zu sehen, da jeweils zwei C-Atome des Benzyl-Substituenten magnetisch äquivalent sind. Die quartären aromatischen C-Atome weisen Resonanzfrequenzen von 133,03, 137,53 und 137,68 ppm auf. Die Signale der Carbonylkohlenstoffatome erscheinen bei 167,55 ppm und 170,96 ppm.

Abb. 2-2: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **4a** (DMSO- d_6 , 101 MHz)

2.9.3 Versuche zur Cyclokondensation unter Verwendung von Acetanhydrid

Um auch die *N*-Aryl-substituierten Imide **4** zu erhalten, wurden weitere Versuche unter Variation der Reagenzien unternommen. Analoge Cyclokondensationen von 2-(Phenylcarbamoyl)-phenylsulfanyl-essigsäuren wurden ebenso mit Acetanhydrid und Natriumacetat unter zweistündigem Rückfluss-erhitzen erzielt^[28, 68].

Eigene Versuche zum Ringschluss wurden beispielhaft mit Verbindung **3Bg** durchgeführt (s. Schema 2-12). Unter diesen Bedingungen entstand ein komplexes, unpolares Produktgemisch. Als Hauptprodukt konnte nach Säulenchromatographie an Kieselgel* das Benzothiophen-Derivat **14** isoliert werden.

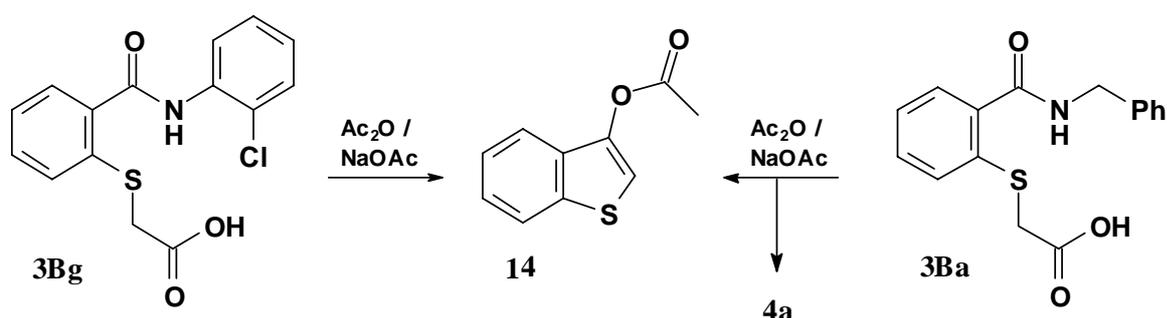
Zur Überprüfung der Anwendbarkeit dieser Methode auf die Benzyl-Derivate erfolgte die Umsetzung mit Verbindung **3Ba**. Diese lieferte unter

* Elutionsmittel: Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 2 / 2

den obigen Bedingungen vornehmlich das Imid **4a** und als Nebenprodukt ebenfalls das Benzothiophen **14**.

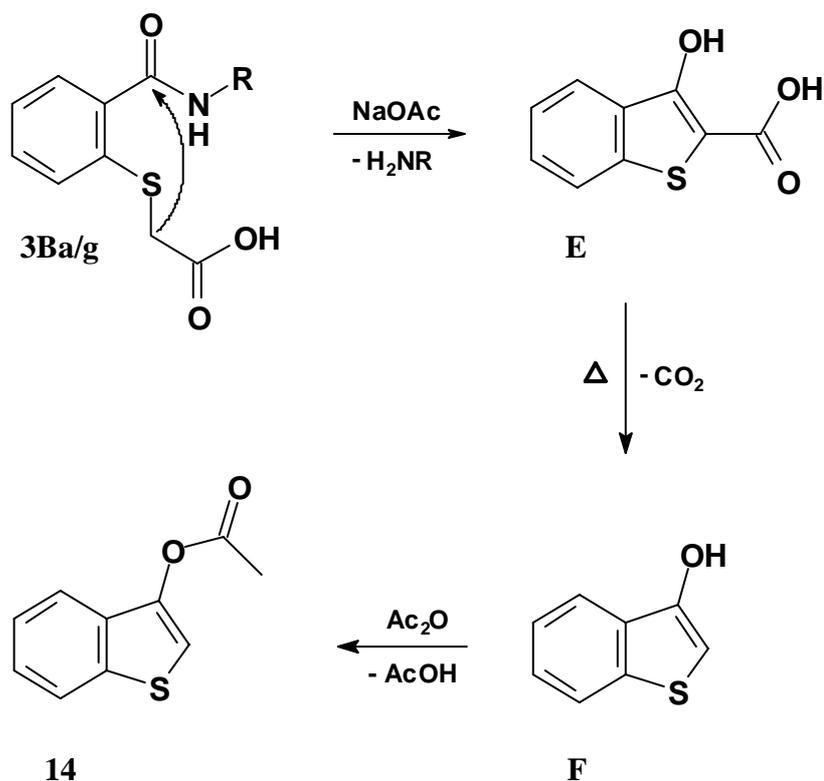
Auch mit dieser Methode ist die Herstellung von *N*-Aryl-substituierten 1,4-Benzothiazepin-3,5-dionen nicht gelungen. Hingegen ist die Gewinnung von *N*-Benzyl-substituierten Imiden des Typs **4** möglich. Auf Grund der geringeren Ausbeute und der Produktdivergenz ist diese Methode jedoch der in Abschnitt 2.9.1 beschriebenen unterlegen.

Schema 2-12:



Die Entstehung des Benzothiophens **14** lässt sich, wie in Schema 2-13 dargestellt, erklären: Durch die basische Katalyse vermag die Methyleneinheit das Carboxylkohlenstoffatom des Amides nukleophil anzugreifen. Nach Austritt der Aminkomponente wird zunächst 3-Hydroxy-1-benzothiophen-2-carbonsäure (**E**) gebildet. Diese erleidet Decarboxylierung zu **F** und schließlich *O*-Acetylierung unter Entstehung von **14**.

Schema 2-13:



Das Benzothiophen **14** ist im IR-Spektrum durch drei schwache Absorptionsbanden zwischen 3150 und 3050 cm^{-1} sowie eine scharfe Bande bei 1770 cm^{-1} charakterisiert.

2.9.4 Versuch zur Cyclokondensation unter Verwendung von Polyphosphorsäure

Polívka und *Mitarbeiter* erzielten eine analoge intramolekulare Cyclisierung durch Erhitzen mit Polyphosphorsäure^[37]. Dieser Ansatz schien Erfolg versprechend. Hierzu wurde exemplarisch die Anilid-säure **3Bh** mit überschüssiger Polyphosphorsäure für vier Stunden bei 140 °C erhitzt und anschließend in Eiswasser gegossen. Dünnschichtchromatographisch konnte keine Umsetzung des Ausgangsmaterials beobachtet werden.

2.10 Zusammenfassung der Ergebnisse

In Abschnitt 2.5 wurde postuliert, dass die Amid-carbonsäuren **3B** geeignetere Vorstufen für die Cyclisierung zum Siebenring darstellen als die Carbonsäure-amide **3A**. Diese Vermutung konnte bestätigt werden: Die Verbindungen **3B** ließen sich durch Acetylchlorid – und exemplarisch auch durch Acetanhydrid – zum 1,4-Benzothiazepin-3,5-dion dehydratisieren. Allerdings resultierten stets ausschließlich die entsprechenden Imide **4**, während die Entstehung von Isoimiden des Typs **5B** mit keinem der eingesetzten Reagenzien beobachtet werden konnte (s. Schema 2-1), obschon unter Verwendung von Acetylchlorid^[69-71] und Acetanhydrid plus Natriumacetat^[72] die Bildung von Isoimiden beschrieben ist. Infrarotspektroskopisch durchgeführte Reaktionskontrollen lieferten keinen Anhaltspunkt zur intermediären Bildung von Isoimiden. Möglicherweise sind die in dieser Arbeit geplanten Isoimide sehr instabile Verbindungen. Hierfür spricht, dass über stabile Isoimide nur als Dehydratisierungsprodukte von Monoamiden der Campher-, Phthal- und Maleinsäure berichtet wurde^[53, 69-73].

Die Anilin-Derivate **3Bf-h** ließen sich mit den erprobten Methoden nicht zum siebengliedrigen Ringsystem cyclisieren. Eine mögliche Erklärung stellt die sterische Hinderung durch den direkt mit dem Stickstoffatom verbundenen Phenylkern dar. Des Weiteren übt der Phenyl-Substituent auch einen elektronenziehenden Effekt auf das Stickstoffatom aus, so dass dessen Bereitschaft für einen nukleophilen Angriff am Carboxylkohlenstoffatom verringert wird. Von weiteren Versuchen, *N*-Aryl-substituierte 1,4-Benzothiazepin-3,5-dione herzustellen, wurde abgesehen.

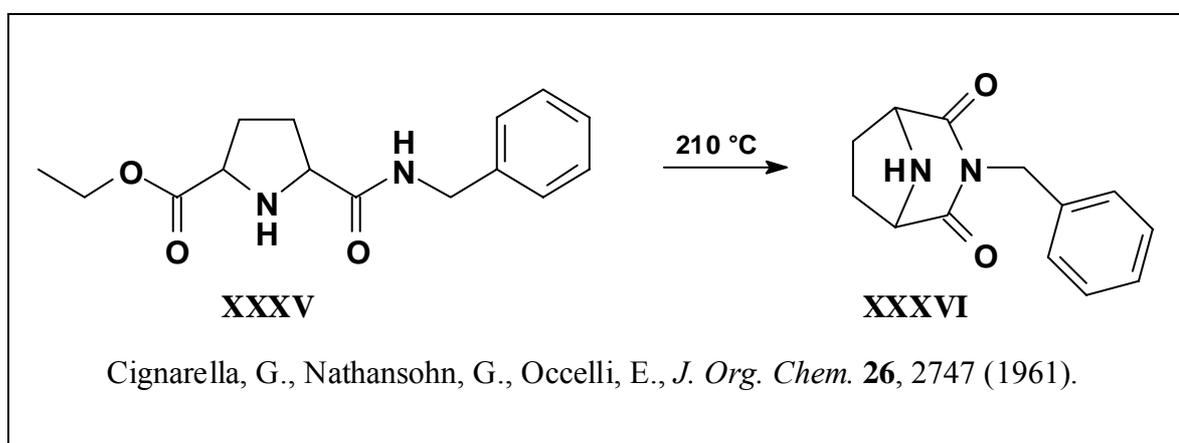
Für biologische Testungen schienen Derivate mit basischer Seitenkette interessant. Der in Abschnitt 2.7 beschriebene Syntheseweg ist für basische Verbindungen ungeeignet, da die analogen Amid-carbonsäuren **3B** amphotere Substanzen darstellen und somit aus der wässrigen Phase nicht zu extrahieren wären. Für basische Verbindungen sollte ein anderer Syntheseweg gefunden werden, welcher sich ebenfalls für die Darstellung des Isopropyl-Derivates eignen sollte.

2.11 Synthesevariante unter Verwendung von ({2-[(Amino)-carbonyl]phenyl}sulfanyl)essigsäuremethylestern

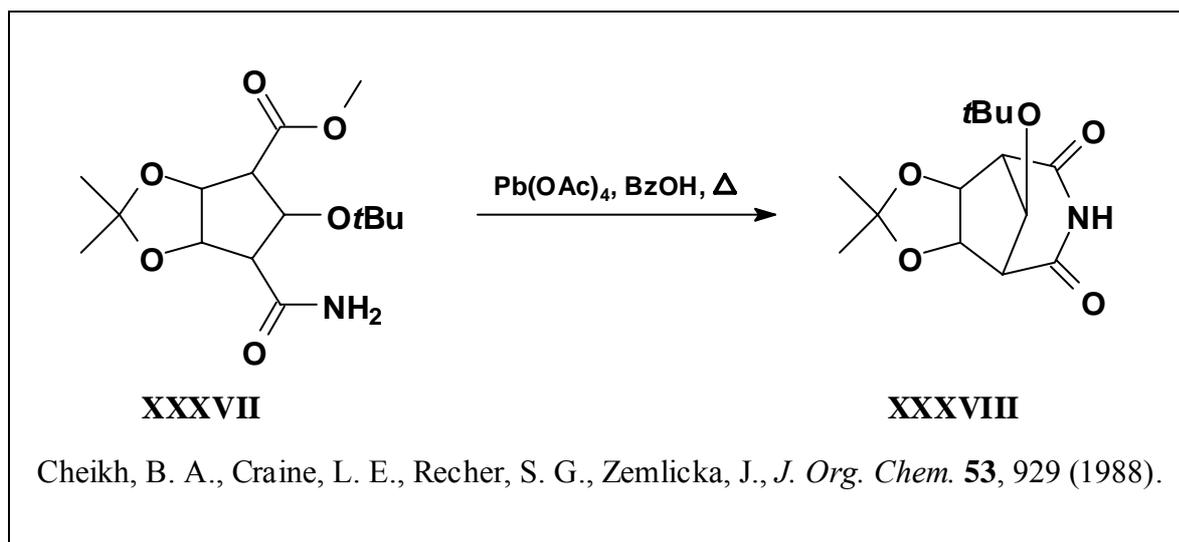
2.11.1 Literaturübersicht

Die Carbonsäureester-Gruppierung eröffnet in Kombination mit einer Carbonsäureamid-Funktionalität ebenfalls die Möglichkeit der intramolekularen Cyclisierung zum Imid. In der Literatur sind diese Reaktionen vielfach vertreten. Am häufigsten erfolgt der Ringschluss unter basischer Katalyse, um die Nucleophilie des Carbonsäureamid-Stickstoffs durch Deprotonierung zu erhöhen. Von den zahlreichen Umsetzungsvarianten sollen hier nur diejenigen zum Aufbau eines Siebenringes vorgestellt werden.

Cignarella und *Mitarbeiter* erhitzen Verbindung **XXXV** ohne Lösungsmittel auf 210 °C. Hierbei bildete sich unter Abdestillation des entstehenden Ethanols das überbrückte Imid **XXXVI**^[74].



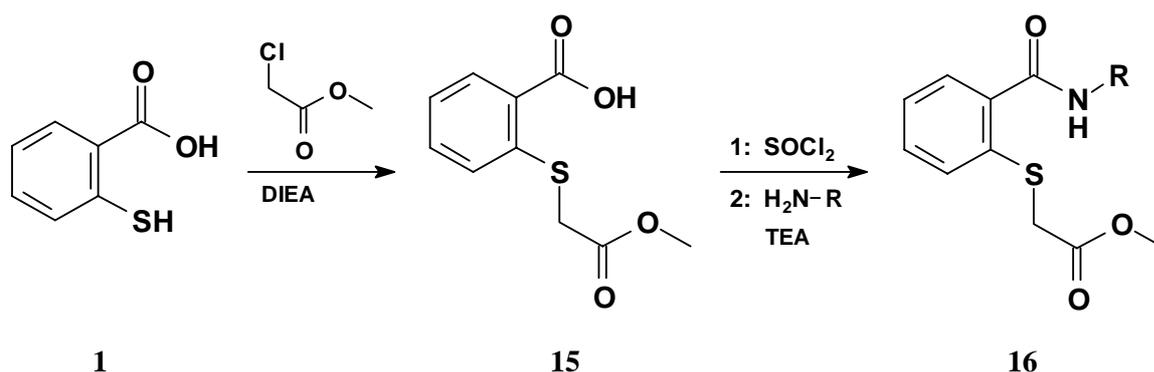
Eine andere Variante wählten *Cheikh* und *Mitarbeiter*: Sie versetzten eine erwärmte Lösung des Amid-esters **XXXVII** in Dimethylformamid und Benzylalkohol mit Bleitetraacetat und erhitzen den Ansatz für eine Stunde^[75]. Das Produkt erhielten sie nach Trennung des Verdampfungsrückstandes zwischen Petrolether und Wasser.



2.11.2 Syntheseplanung und Vorstufen

Die in Schema 2-14 gezeigte Verbindung **16** stellt die analoge Vorstufe zu den oben beschriebenen Verbindungen für diese Arbeit dar. Um zu diesem Verbindungstyp zu gelangen, sollte Thiosalicylsäure mit einem geeigneten Essigsäureester zunächst am Schwefelatom alkyliert werden. Der resultierende Carbonsäure-ester **15** sollte durch Thionylchlorid aktiviert und mit dem jeweiligen Amin umgesetzt werden*.

Schema 2-14:



* Möglicherweise entsteht bei dieser Umsetzung gleich das gewünschte siebengliedrige Imid. *Wagner* und *Richter* erhielten durch Alkylierung von 2-Mercaptobenzamiden mit Chlorameisensäuremethylester die entsprechenden 1,3-Benzothiazin-2,4-dione, also Sechsringe, ohne die Amid-ester isolieren zu können^[26].

Zur Alkylierung wurde der halogenierte Essigsäuremethylester ausgewählt, da dieser im Vergleich zum Ethylester einen geringeren elektronenschiebenden Effekt hat und somit die Elektronendichte am Carbonylkohlenstoffatom stärker erniedrigt, was die nachfolgende Cyclisierung erleichtern sollte^[26]. Ein Phenylester müsste aus elektronischer Sicht zu bevorzugen sein, allerdings dürfte die Umsetzung zum Heterocyclus durch die sterische Hinderung erschwert sein, weshalb auch dieses Reagenz nicht gewählt wurde.

Thiosalicylsäure wurde in Gegenwart einer doppelmolaren Menge Diisopropylethylamin in Tetrahydrofuran alkyliert. Der Carbonsäure-ester **15** fiel nach Aufarbeitung als kristalline Verbindung in nahezu quantitativer Ausbeute an.

Mit überschüssigem Thionylchlorid wurde daraus das entsprechende Carbonsäurechlorid erzeugt. Dieses wurde, nach Entfernen des Thionylchlorides unter vermindertem Druck, in eine Lösung des betreffenden Amins, und Triethylamin als Hilfsbase, eingetragen. Nach Abtrennen des Triethylammoniumchlorides und Einengen des Filtrates konnte das Produkt aus Diethylether / Aceton auskristallisiert werden.

Tabelle 2-4: Hergestellte ($\{2-[(\text{Amino})\text{carbonyl}]\text{phenyl}\}$ sulfanyl)essigsäuremethylester

16	R
a	4-Morpholinyl
b	PhCH ₂
c	(CH ₃) ₂ CH

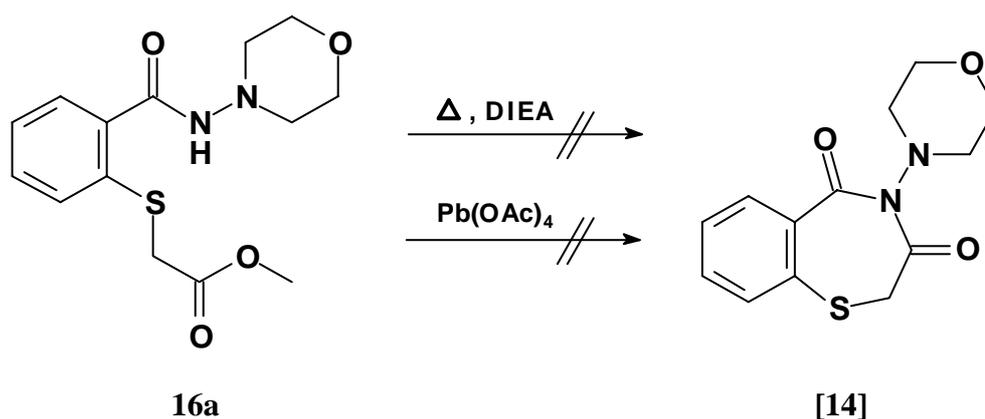
Die Amid-ester **16** zeichnen sich im Infrarot-Spektrum durch vier charakteristische Absorptionsbanden aus. Im Bereich von 3320 bis 3180 cm⁻¹ erscheint die Bande für die NH-Valenzschwingung, bei 1735 cm⁻¹ die Carbonylbande des Esters und die beiden Carbonyl-Valenzschwingungen des Amides bei 1635 und 1550 cm⁻¹.

Die Vorstufen **16** sollten nun unter Zuhilfenahme verschiedener Reagenzien zum jeweiligen siebengliedrigen Imid cyclisiert werden.

2.11.3 Versuche zur Cyclisierung

In Anlehnung an *Cignarella* und *Mitarbeiter* wurde das 4-Morpholinyl-Derivat **16a** zunächst für drei Stunden in wasserfreiem Toluol erhitzt^[74]. Nachdem infrarotspektroskopisch keine Veränderung beobachtet werden konnte, wurde Diisopropylethylamin als Hilfsbase hinzugefügt und das Refluxieren für 24 Stunden fortgesetzt. Selbst nach dieser Reaktionsdauer konnte gemäß infrarotspektroskopischer und dünnschichtchromatographischer* Kontrolle keine Umsetzung erzielt werden.

Bei eigenen Versuchen, die Synthese gemäß *Cheikh* und *Mitarbeitern* nachzuvollziehen, konnte per Dünnschichtchromatogramm* lediglich eine umfangreiche Zersetzung festgestellt werden.

Schema 2-15:

Wurde der Amid-ester (**16b**, **16c**) mit der äquimolaren Menge Natriummethanolat in wasserfreiem Toluol erhitzt, so war nach vier Stunden das Eintreten einer Reaktion weder im IR-Spektrum noch im Dünnschichtchromatogramm* zu erkennen.

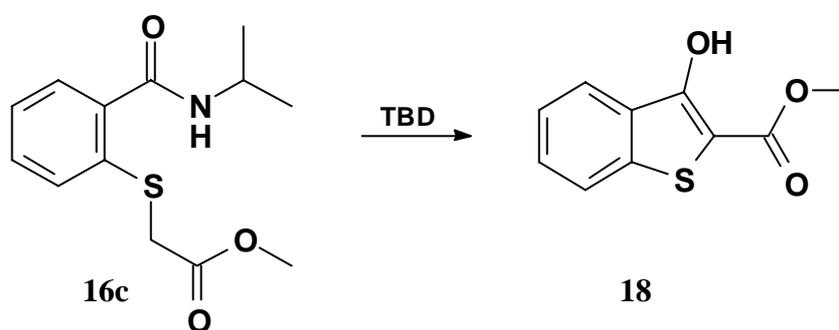
In einem weiteren Versuch wurde Verbindung **16c** in siedendem, wasserfreiem Toluol mit Natriummethanolat unter Stickstoff-Atmosphäre, mit der Möglichkeit ein Methanol-Toluol-Gemisch abzudestillieren, behandelt. Bereits nach zwei Stunden konnte ein Destillat aufgefangen werden, dünnschichtchromatographisch war jedoch keine Reaktion nachzuweisen.

* Elutionsmittel: Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1

Das Refluxieren wurde fortgesetzt bis kein Lösungsmittel mehr überdestillierte, woraufhin sich nur die Zersetzung der Substanz feststellen ließ. Das trockene Erhitzen der Verbindung **16c** im Ölbad bei 220 °C lieferte nach zwei Stunden das unveränderte Edukt.

Ein weiterer Ansatz bestand in der Umsetzung von Verbindung **16c** mit dem cyclischen Guanidin 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en (TBD) in wasserfreiem Dimethylformamid (s. Schema 2-16). Nach 72 Stunden Rühren bei Raumtemperatur hat das Ausgangsmaterial zugunsten eines lipophileren Produktes reagiert. Eingießen in Wasser, Extraktion mit Diethylether und Säulenchromatographie an Kieselgel* erbrachten eine weiße, kristalline Substanz. Im IR-Spektrum konnten jedoch nicht die für das geplante Produkt **4** erwarteten zwei Carbonylbanden, sondern nur eine Absorptionsbande im Carbonylbereich, beobachtet werden. Die NMR-spektroskopische und elementaranalytische Datenauswertung lieferte den Befund, dass das Benzothiophen-Derivat **18** entstanden ist.

Schema 2-16:



Der Mechanismus ist identisch mit dem in Abschnitt 2.9.3 beschriebenen. Die Deprotonierung findet nicht, wie beabsichtigt, an dem Amidstickstoff statt, sondern an der aktivierten Methylengruppe. Das resultierende Carbanion greift das Carboxylkohlenstoffatom des Amides nukleophil an. Unter Abspaltung des Aminosubstituenten erfolgt die Bildung des stabilen 3-Hydroxy-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylesters.

* Elutionsmittel: Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1

2.12 1-Benzothiophene

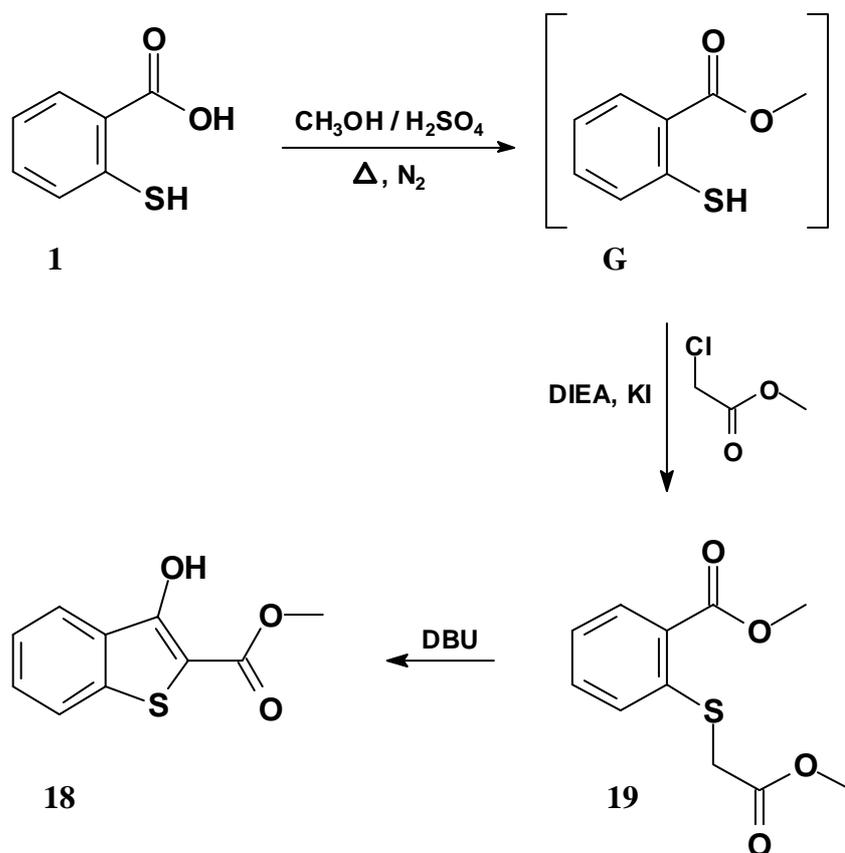
2.12.1 Einleitung und Synthese

Die in Abschnitt 2.11 entstandene, nicht geplante Verbindung **18**, stellt ein Salicylsäureester-Analogon dar und erschien demzufolge interessant für Testungen zur Hemmung der Cyclooxygenase. Da sie mit der oben beschriebenen Methode lediglich in einer Gesamtausbeute von 14 % erhalten wurde, sollte eine effektivere Synthese entwickelt werden.

Der Substituent an der aromatischen Carbonsäure wird während der Ringbildung abgespalten. An Stelle des Amides sollte der reaktivere Carbonsäureester eingesetzt werden. Ausgehend von Thiosalicylsäure erfolgte die Veresterung mit einem Gemisch aus Methanol und Schwefelsäure durch 15-stündiges Rückflusserhitzen unter Stickstoff-Atmosphäre^[76] (s. Schema 2-17). Das Ester-thiol **G** wurde nach Isolierung umgehend mit Chlor-essigsäuremethylester zum Diester **19** alkyliert. Der Ringschluss zum Benzo-thiophen **18** konnte mit dem cyclischen Amidin 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en (DBU) in wasserfreiem Toluol erzielt werden*. Auf diesem Weg wurde eine Gesamtausbeute von 72 % erzielt.

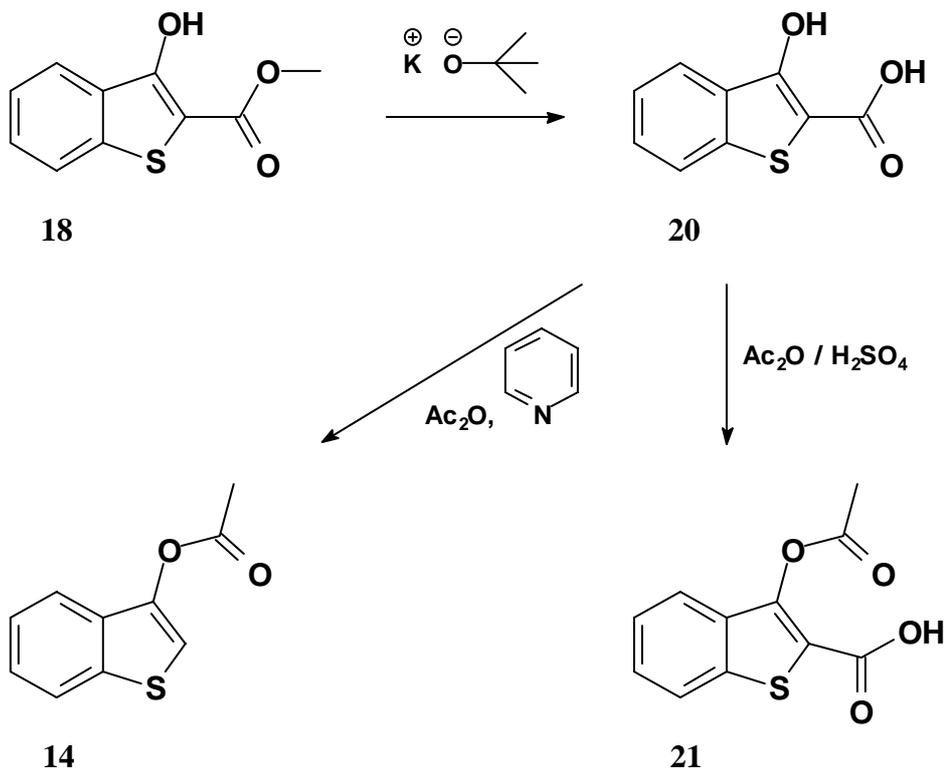
* Versuche, welche mit Natriummethanolat in Toluol, Xylen und DMF unternommen wurden, führten nicht zum gewünschten Ergebnis.

Schema 2-17:



Die nachfolgenden Schritte bestanden in der Verseifung der Esterfunktionalität und Acetylierung der Hydroxylgruppe (s. Schema 2-18). Die Verbindung **20** konnte durch Umsetzung des Esters mit Kalium-tert.-butylat hergestellt werden^[77]. Bei dem Versuch, die Acetylierung mit Acetanhydrid und Pyridin unter Rückfluss zu erzielen, konnte Benzo[b]thiophen-3-yl-essigsäureester (**14**) isoliert werden. Dieser entstand in einer quantitativen Umsetzung durch Decarboxylierung und Acetylierung. Das gewünschte Produkt **21** lieferte die Reaktion mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure^[78].

Schema 2-18:



2.12.2 Eigenschaften der 3-(Acetyloxy)-1-benzothiophen-2-carbonsäure

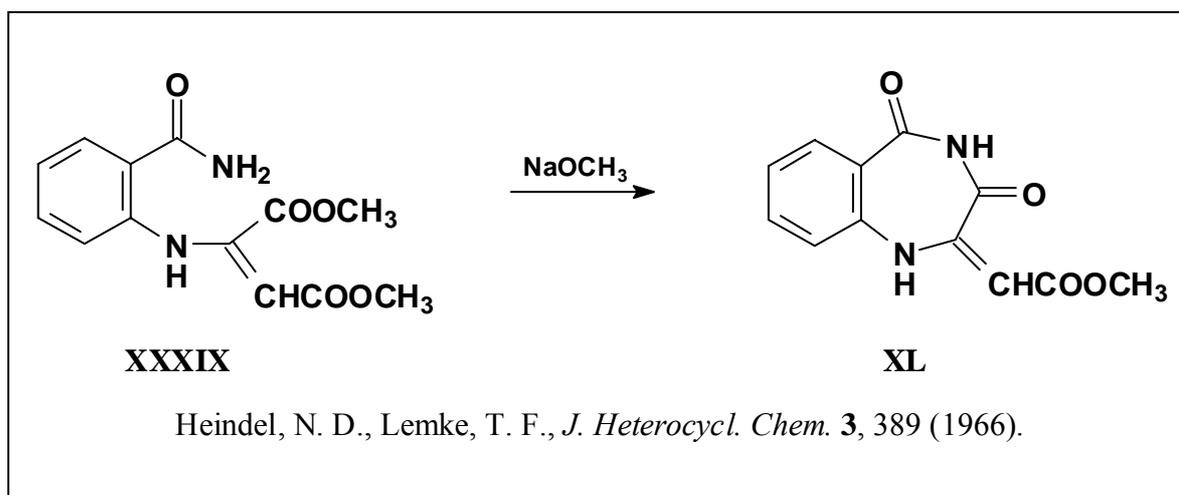
Das Benzothiophen-Derivat **21** fällt nach Säulenchromatographie an Kieselgel als amorphe, rosafarbene Substanz an. Im IR-Spektrum ist diese Verbindung durch eine breite OH-Valenzschwingung von 3590 bis 2428 cm^{-1} und zwei Carbonylvalenzschwingungen charakterisiert: Bei 1774 cm^{-1} erscheint die Absorptionsbande des Esters und bei 1683 cm^{-1} die der Carbonsäure.

2.13 Versuche zur Imid-Variation im 1,4-Benzothiazepin-Körper mit semicyclischer Doppelbindung

2.13.1 Einleitung

Auf der Suche nach interessanten Strukturabwandlungen der in Abschnitt 2.9.1 und 2.9.2 beschriebenen 1,4-Benzothiazepin-3,5(2H,4H)-dione **4** wurde die Möglichkeit der Addition von ungesättigten Verbindungen an Thiole erwogen.

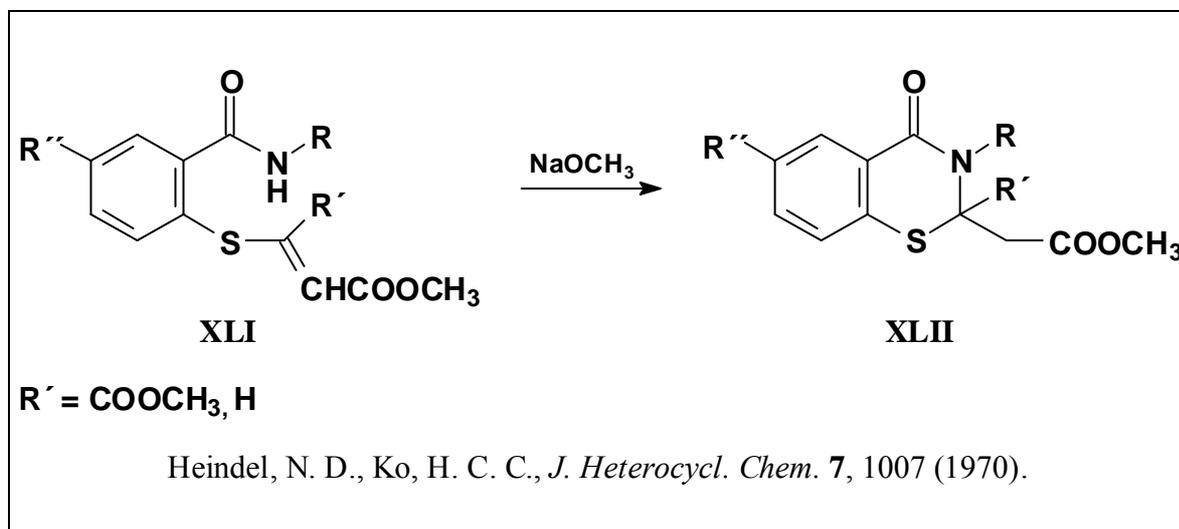
Aufbauend auf die Fähigkeit von Dimethyl-acetylendicarboxylat (DMAD) mit Nucleophilen wie Amino-, Mercapto- und Hydroxyl-Gruppen Heterocyclen zu bilden, haben *Heindel* und *Lemke*^[79] einen Weg zur Gewinnung von 1,4-Benzodiazepin-3,5-dionen erschlossen. Die Addition von DMAD an Anthranilamide führt zu den Enaminen **XXXIX**, welche in einer basenkatalysierten Reaktion die Siebenringe **XL** liefern.



Würde man die Anthranilamid-Komponente gegen Thiosalicylsäureamide austauschen, so eröffnete sich, unter Vorbehalt der analogen Reaktion, eine elegante Synthese für 1,4-Benzothiazepin-3,5-dione. Zudem würde sowohl die semicyclische Doppelbindung als auch die Ester-Gruppierung ein weites Feld für zusätzliche Funktionalisierungen, wie die Umsetzung mit zahlreichen Nucleophilen, bieten.

Diesen Weg beschriften bereits *Heindel* und *Mitarbeiter*: Sie bildeten das entsprechende Addukt aus 2-Mercaptobenzamiden und Dimethyl-acetylen-

dicarboxylat sowie Propiolsäure, welches sie mittels Natriummethanolat cyclisierten^[76, 80]. Allerdings erhielten sie nicht den geplanten Siebenring, sondern 1,3-Benzothiazin-4-one **XLII**.

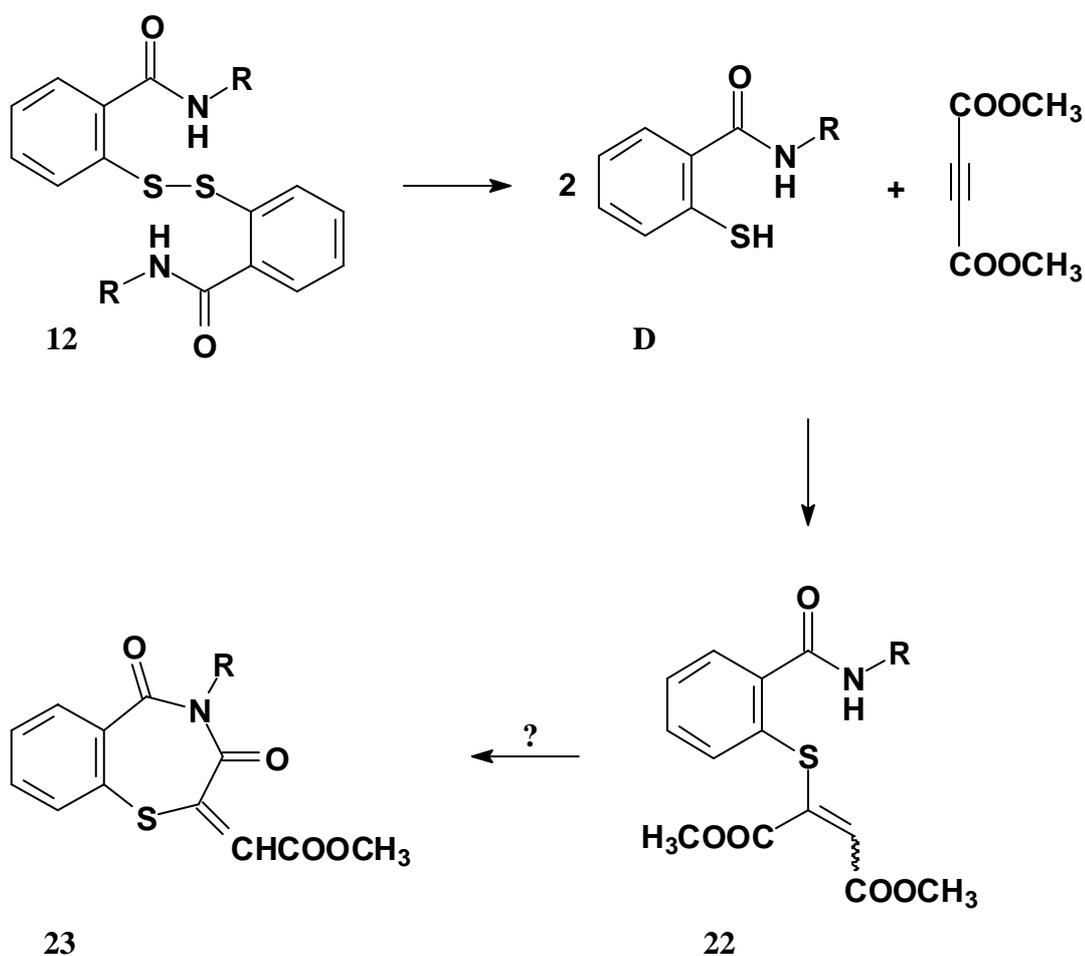


Heindel und *Mitarbeiter* verwendeten in ihren Versuchen unsubstituierte oder *N*-Phenylsubstituierte 2-Mercaptobenzamide. Unter Variation sowohl der Substitution am Stickstoffatom als auch der Reaktionsbedingungen, sollte in dieser Arbeit dennoch der Versuch unternommen werden, den Ringschluss zum 1,4-Benzothiazepin-3,5-dion zu erzielen.

2.13.2 Syntheseplanung und Vorstufen

Ausgehend von den Disulfandiylbis-benzamiden **12** sollte sich an die Reduktion zum Thiol direkt dessen Addition an Dimethyl-acetylendicarboxylat anschließen. Nachfolgend war die Cyclisierung zum Benzothiazepindion **23** geplant.

Schema 2-19:



Die Addition an die Dreifachbindung wurde in Anlehnung an *Heindel* und *Mitarbeiter* in wasserfreiem Methanol unter Rückfluss mit Dimethyl-acetylendicarboxylat durchgeführt^[80]. Nach Aufarbeitung resultierte das Thiol-Addukt **22** in guter Ausbeute als viskoses, gelbes Öl.

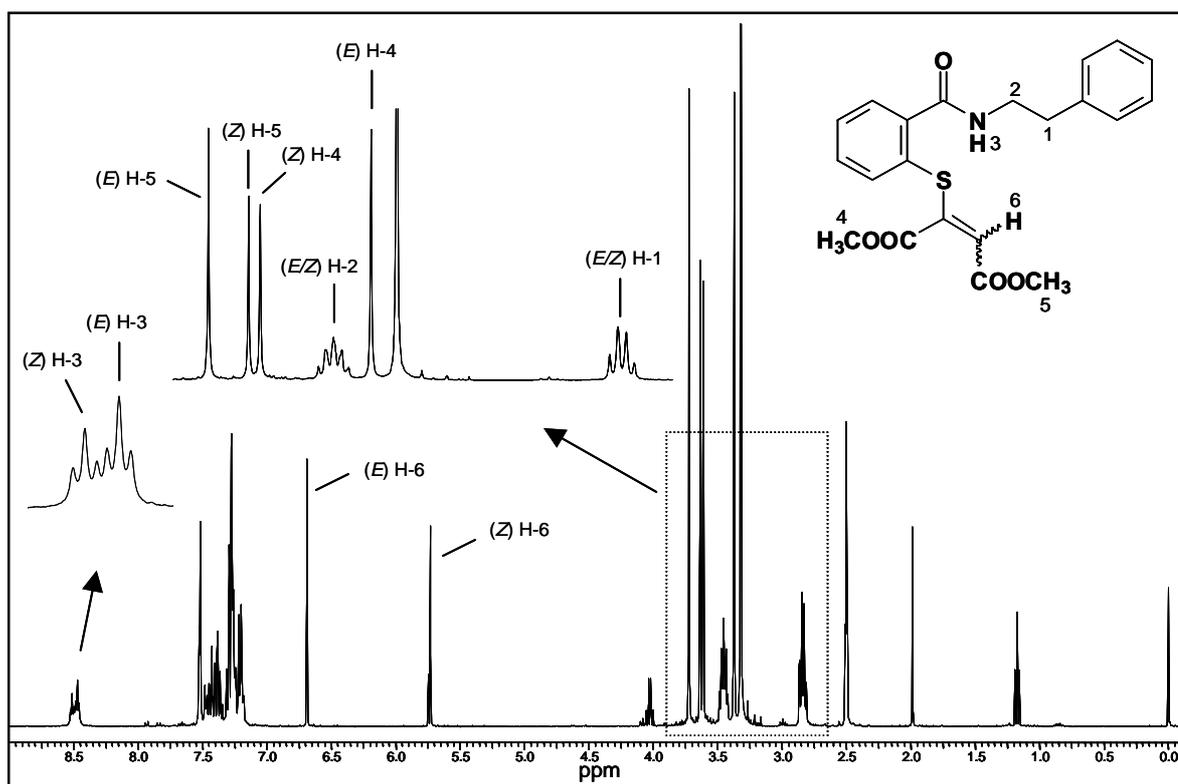
2.13.3 Eigenschaften des (2E/Z)-2-[(2-[(2-Phenylethyl)amino]carbonyl)-phenyl)sulfanyl]but-2-endicarbonsäuredimethylesters

Im IR-Spektrum ist diese Verbindung durch die NH-Valenzschwingung bei 3350 cm^{-1} sowie vier Carbonylvalenzschwingungen bei 1730, 1715, 1645 und 1540 cm^{-1} charakterisiert.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum offenbart, dass bei der Addition beide geometrischen Isomere gebildet wurden (s. Abb. 2-3). *Heindel* und *Mitarbeiter* berichteten dagegen ausschließlich über die Entstehung des (*E*)-Isomers^[80].

Die Signalsätze für die beiden Estermethylgruppen, für das vinylische Proton sowie für das Amid-NH sind jeweils doppelt vorhanden. Die weiteren Protonensignale sind von der unterschiedlichen Elektronenumgebung nicht betroffen und erscheinen nur einfach.

Die Methylenprotonen H-1 liefern ein doppeltes Dublett, zentriert bei 2,84 ppm. Die Protonen H-2 sind Teil eines $A_2BB'X$ -Systems und zeigen ein Multiplett, zentriert bei 3,46 ppm. Die Protonen H-4 und H-5 der Estermethylgruppen des (*E*)-Isomers weisen chemische Verschiebungen von 3,38 und 3,72 ppm auf, die des (*Z*)-Isomers hingegen von 3,61 und 3,64 ppm. Das vinylische Proton H-6 erscheint für das (*E*)-Isomer bei 5,73 ppm und für das (*Z*)-Isomer bei 6,69 ppm. Die aromatischen Protonen verursachen ein Multiplett von 7,18 bis 7,53 ppm. Das Amid-NH spaltet in ein Triplet bei 8,47 ppm für die (*E*)-Form bzw. bei 8,51 ppm für die (*Z*)-Form auf.

Abb. 2-3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **22** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)

Die Zuordnung der Signale zu den Isomeren erfolgte mittels der Methode von *Dolfini*. Diese stellt einen Zusammenhang zwischen der chemischen Verschiebung des Vinyl-Protons in Amin-acetylendicarboxylat-Addukten und der Stereochemie her^[81] und konnte auf ähnliche Thiol-Addukte ebenso angewendet werden^[80]. Beim Fumarat-Typ bzw. (*E*)-Isomer ist das Vinyl-Proton stärker tieffeldverschoben, da es die größere Entschirmung von beiden flankierenden Estercarbonylen erfährt. Gleichzeitig befinden sich auch die Estergruppen in einer unterschiedlicheren elektronischen Umgebung als beim Maleat-Typ bzw. dem (*Z*)-Isomer, was sich in den stärker differierenden chemischen Verschiebungen für die Methylgruppen niederschlägt. Das Signal für die Amidgruppe wurde auf Grund des Intensitätsverhältnisses identifiziert.

Um das Verhältnis zu ermitteln, zu dem sich das jeweilige Isomer bildete, wurden die Integrale über den olefinischen Protonen ausgewertet. Es entstand zu 60 % das (*E*)-Isomer und zu 40 % das (*Z*)-Isomer.

Da bereits die Addition – unter Einhaltung der in der Literatur^[80] genannten Bedingungen – zu einem anderen Ergebnis führte*, ermutigte dieser Befund, die Cyclisierung zum Siebenring zu versuchen.

2.13.4 Cyclisierung des (2E/Z)-2-[(2-[(2-Phenylethyl)amino]carbonyl)-phenyl)sulfanyl]but-2-endicarbonsäuredimethylesters

Durch Variation der Reaktionsbedingungen sollte der Ringschluss zum siebengliedrigen Benzothiazepindion bewerkstelligt werden.

Aus dem Versuch, das Thiol-Addukt in siedendem Xylen intramolekular zu cyclisieren, ist das Edukt unverändert hervorgegangen.

Wurde die Umsetzung der Verbindung **22** in Tetrahydrofuran mit Natriumhydrid bei Raumtemperatur durchgeführt, konnte dünnschichtchromatographisch** lediglich die Zersetzung, unter Bildung zahlreicher Produkte, detektiert werden.

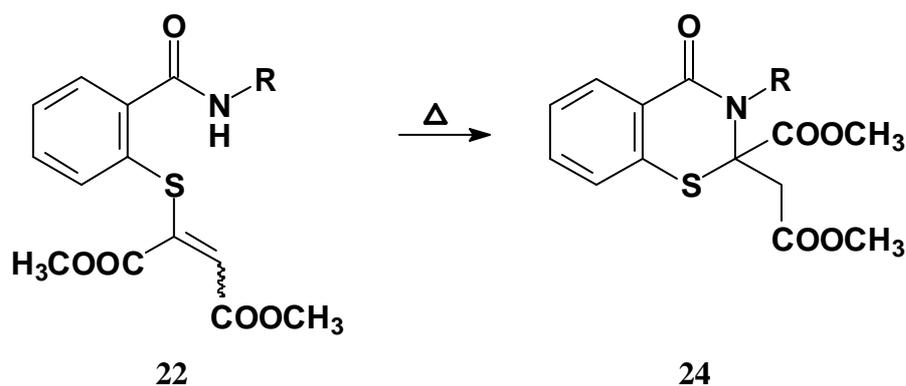
In einem weiteren Versuch wurde die Substanz **22** zwei Stunden mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat in wasserfreiem Methanol erhitzt, wobei sich das Ausgangsmaterial zugunsten eines lipophileren Produktes** umgesetzt hatte.

Bei Durchführung der Reaktion in wasserfreiem Xylen konnte erst nach 10-stündigem Rückflusserhitzen die vollständige Umsetzung mittels Dünnschichtchromatogramm** nachgewiesen werden.

In beiden Fällen handelte es sich um das gleiche Produkt, nämlich um das von *Heindel* und *Mitarbeitern* beschriebene 1,3-Benzothiazin-4-on **24**.

* Zur Isomerisierung von Vinyl-sulfiden siehe Literatur^[82] und die dort zitierten Quellen.

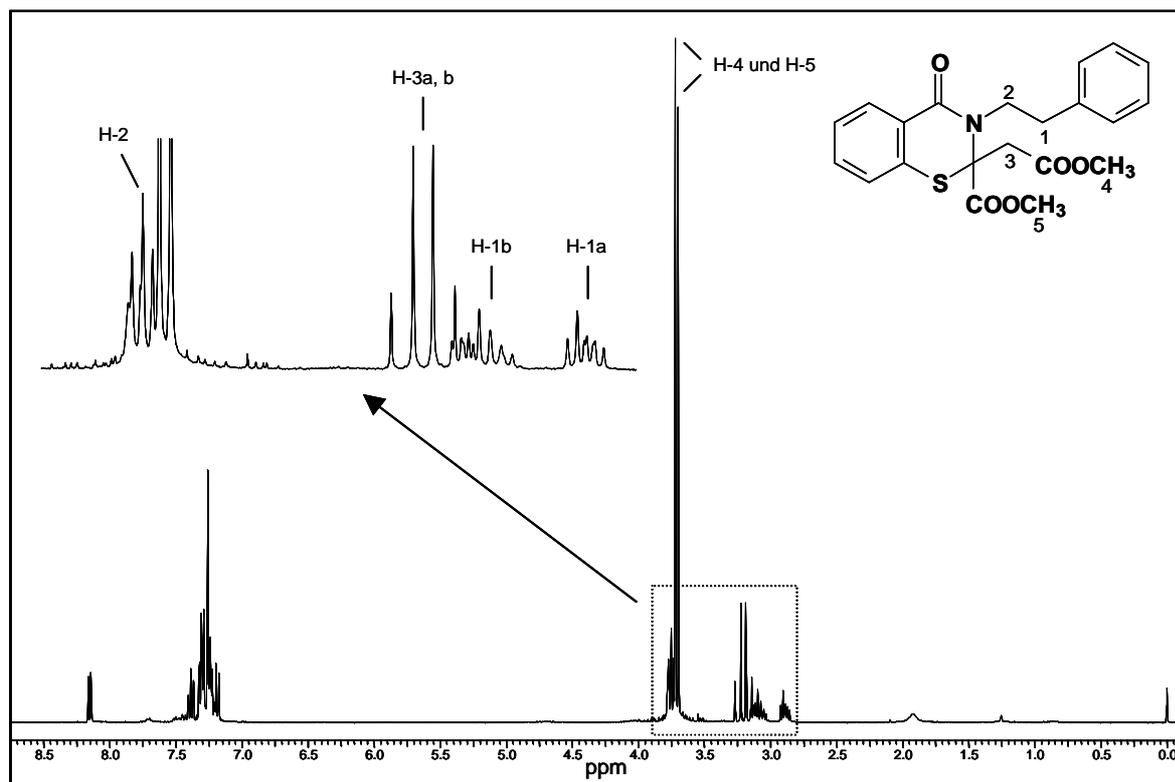
** Elutionsmittel: Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1

Schema 2-20:

2.13.5 Eigenschaften des 3-Benzyl-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin-2-carbonsäuremethylesters

Diese Verbindung fällt nach Säulenchromatographie an Kieselgel* als gelbes Öl an. Im Infrarot-Spektrum erscheinen zwei Carbonylvalenzschwingungen: Bei 1750 cm^{-1} die der Carbonsäureester und bei 1650 cm^{-1} die des Amides. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **24** zeigen sich die Protonen H-1 als getrennte Multipletts zentriert, bei 2,90 und 3,08 ppm (s. Abb. 2-4). Die Protonen H-3 der Methylengruppe liefern jeweils ein Dublett bei den chemischen Verschiebungen von 3,17 und 3,24 ppm. Als Singulets erscheinen die Protonen H-4 und H-5 der Estergruppen bei 3,69 und 3,72 ppm. Die Protonen H-2 der Methylengruppe verursachen ein Multiplett von 3,74 bis 3,78 ppm. Die aromatischen Protonen weisen chemische Verschiebungen von 7,17 bis 8,16 ppm auf.

* Elutionsmittel: Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1

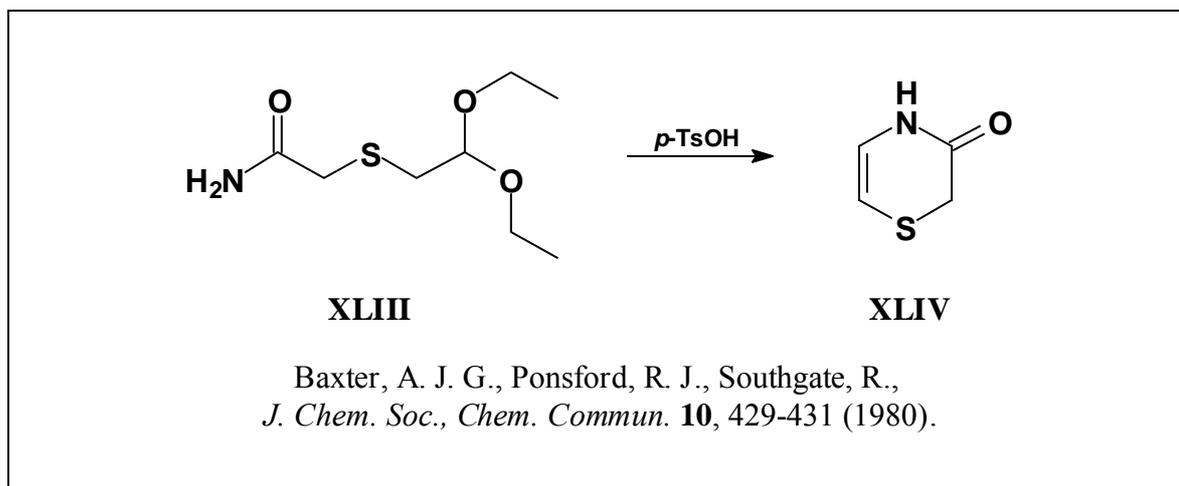
Abb. 2-4: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **24** (CDCl_3 , 400 MHz)

3 1,4-Benzothiazepin-5(4H)-one

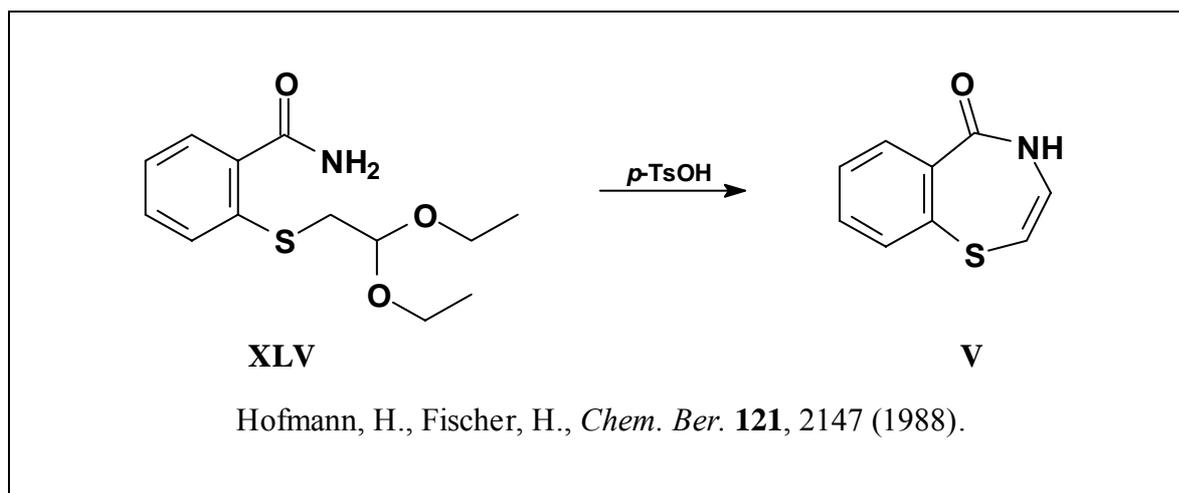
3.1 Literaturübersicht

Das in Abschnitt 1.2 vorgestellte 1,4-Benzothiazepin-5(4H)-on **V** stellt ein Enamid dar. Diese Funktionalität bildet sich beispielsweise bei der Reaktion eines Acetals mit einem Carbonsäureamid. Werden bei dieser Umsetzung bifunktionelle Ausgangsmaterialien eingesetzt, ergeben sich Heterocyclen als Produkte.

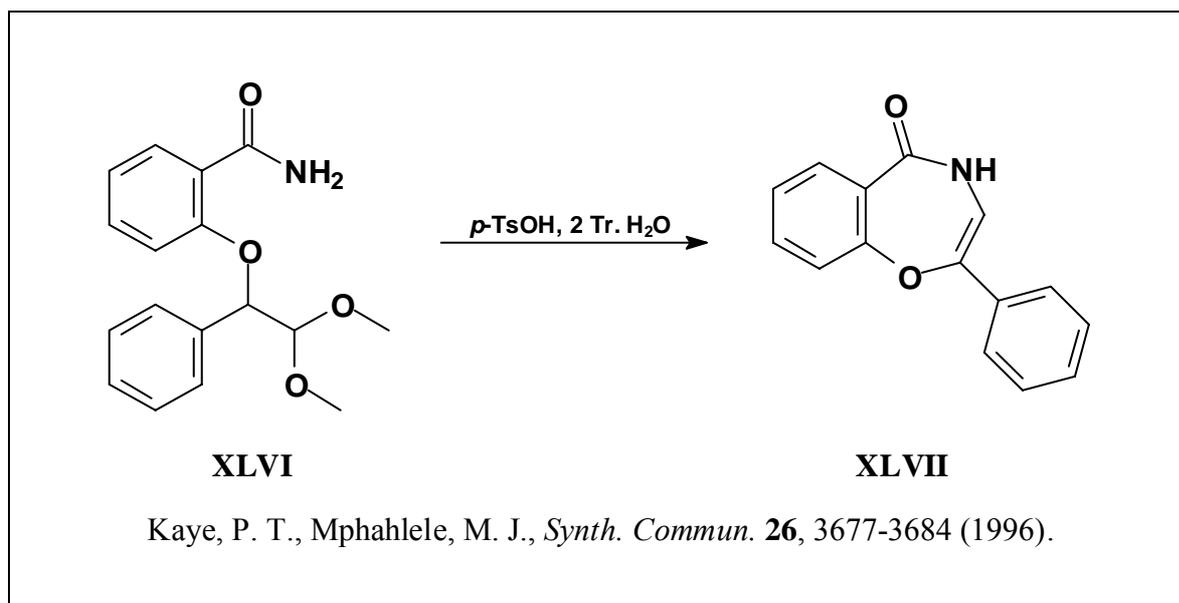
Baxter und *Mitarbeiter* erhielten aus 2-(2,2-Diethoxy-ethylsulfanyl)-acetamid **XLIII** bei der säurekatalysierten Cyclisierung das Thiazin-Gerüst^[83].



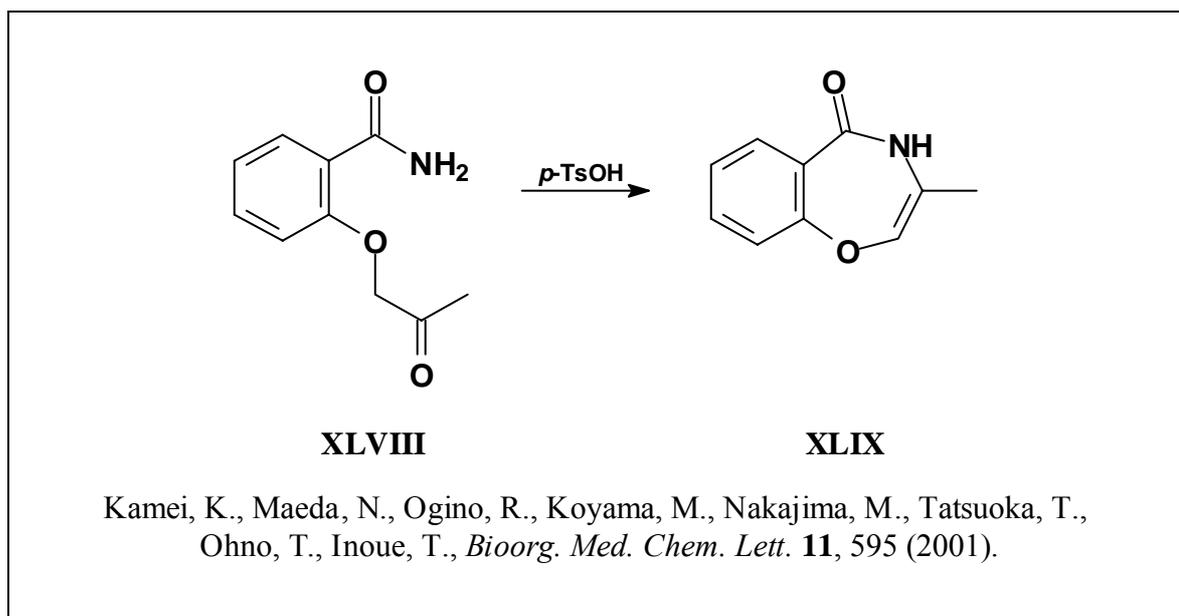
Das vollständig unsubstituierte 1,4-Benzothiazepin-5(4H)-on, welches als ringerweiterte benzoanellierte Form von **XLIV** aufgefasst werden kann, wurde 1988 von *Hofmann* und *Fischer* hergestellt^[29]: Beim Erhitzen der in Toluol gelösten Verbindung **XLV** und einer katalytischen Menge *p*-Toluensulfonsäure bildete sich das 7-gliedrige Ringsystem in hoher Ausbeute. Die Verbindung **V** stellt die Muttersubstanz dieser Stoffklasse dar und ist gleichzeitig der einzige Vertreter, der bisher in der Literatur beschrieben wurde.



Die entsprechenden Sauerstoff-Abkömmlinge sind mit dieser Methode ebenfalls erhältlich: *Kaye* und *Mphahlele* führten eine analoge Ringschlussreaktion des Acetals **XLVI** zum Benzoxazepinon **XLVII** durch^[84].



Diese Cyclisierungsreaktion ist nicht nur auf geschützte Aldehyde anwendbar. Sie lässt sich ebenso mit Ketonen durchführen, wobei die entsprechend substituierten Ringsysteme entstehen. *Kamei* und *Mitarbeiter* erzeugten auf diesem Weg aus dem Keton **XLVIII** das Benzoxazepin **XLIX**^[7].

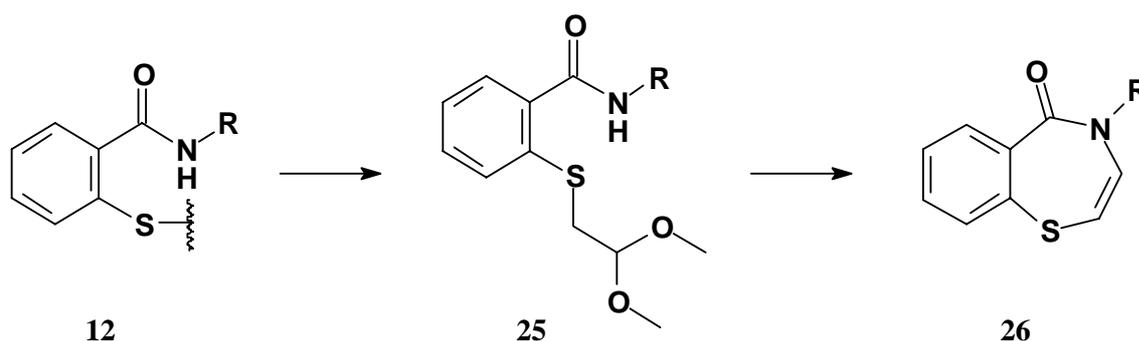


3.2 Syntheseplanung

Die Herstellung des unsubstituierten Benzothiazepinons **V** gemäß *Hofmann* und *Fischer* sowie die nachfolgende Alkylierung am Stickstoffatom würde die Verzweigung zu den unterschiedlichen Derivaten im letzten Syntheseschritt erlauben. Allerdings ist bei der Alkylierung von Amiden mit Nebenprodukten zu rechnen. Bei der Alkylierung von *N*-unsubstituierten Lactamen mit Diazomethan wurde – auf Grund der Lactam-Lactim-Tautomerie – entweder eine *N*-Methylierung zu cyclischen *N*-Methyl-amiden, eine *O*-Alkylierung zu cyclischen Imidoestern oder die Entstehung beider isomerer Verbindungen nebeneinander beobachtet^[85].

Um die Bildung des, in diesem Falle, unerwünschten *O*-alkylierten Produktes zu vermeiden und möglichen Trennungsproblemen vorzubeugen, sollten die geplanten Benzothiazepinone aus den 2,2'-Disulfandiylbisbenzamidin **12** hergestellt werden (s. Schema 3-1). Nach erfolgter Reduktion war die Alkylierung mit einem geeigneten Acetal zu den Verbindungen **25** geplant. An die Freisetzung des Aldehydes sollte sich die Cyclisierung zu den 1,4-Benzothiazepin-5-onen **26** anschließen.

Schema 3-1:



Die Verzweigung zu den verschiedenen Derivaten erfolgt somit bereits früh in der Synthesesequenz, erlaubt aber die Nutzung der in Abschnitt 2.8.1 hergestellten Disulfide **12** als gemeinsame Zwischenverbindung.

3.3 Vorstufen

3.3.1 Darstellung von 2,2'-Disulfandiylbis-benzamiden

Diese Verbindungen wurden gemäß Abschnitt 2.8.1 hergestellt. Tabelle 3-1 informiert über die für weitere Reaktionen dargestellten Disulfide **12**.

Schema 3-2:

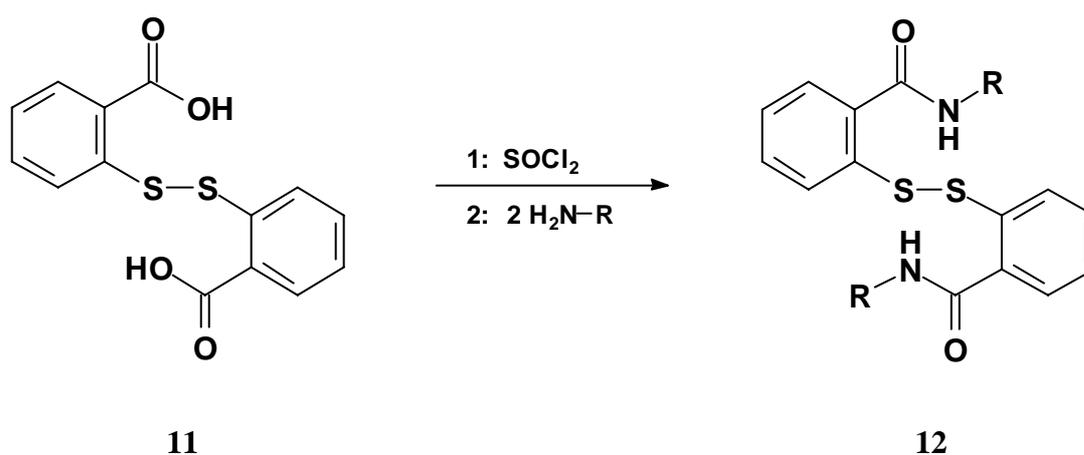


Tabelle 3-1: Hergestellte 2,2'-Disulfandiylbis-benzamide

12	R
a	PhCH ₂
b	4-F-PhCH ₂
c	2-Cl-PhCH ₂
d	PhC ₂ H ₄
e	(CH ₃) ₂ CH
i	Ph(CH ₃)CH
j	(<i>R</i>)-Ph(CH ₃)CH
k	(<i>S</i>)-Ph(CH ₃)CH
l	n-Hexyl

3.3.2 Darstellung von 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid

Das jeweilige 2,2'-Disulfandiylbis-benzamid **12** wurde in einer ethanolschen Suspension mit Natriumborhydrid reduziert und unter Zusatz von Natronlauge und Bromacetaldehyd-dimethylacetal alkyliert. Das Produkt **25** fiel in Ausbeuten von 71 bis 78 % als grüliches, amorphes Pulver an.

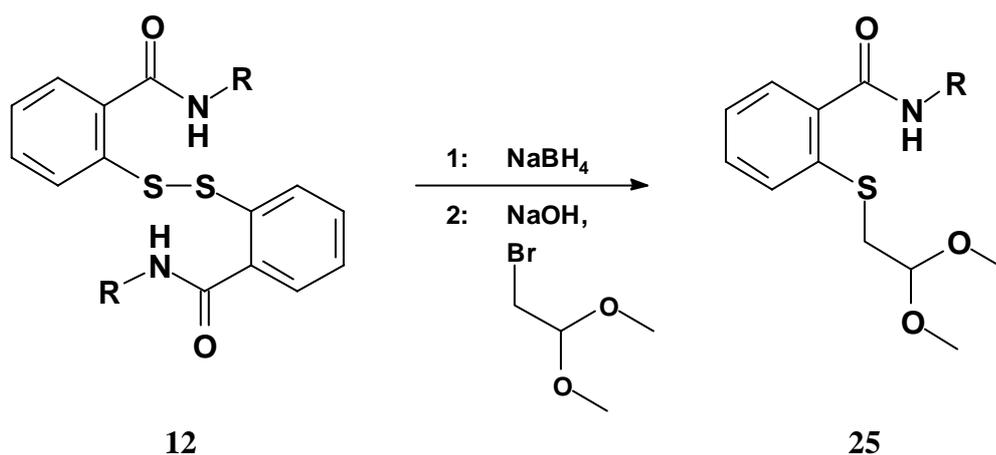
Schema 3-3:

Tabelle 3-2: Hergestellte 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamide

25	R
a	PhCH ₂
b	4-F-PhCH ₂
c	2-Cl-PhCH ₂
d	PhC ₂ H ₄
e	(CH ₃) ₂ CH
f	Ph(CH ₃)CH
g	(<i>R</i>)-Ph(CH ₃)CH
h	(<i>S</i>)-Ph(CH ₃)CH
i	n-Hexyl

Im Infrarot-Spektrum sind für diese Verbindungsklasse eine breite Absorptionsbande bei 3300 cm⁻¹ für die NH- und zwei scharfe Banden bei 1640 cm⁻¹ bzw. 1540 cm⁻¹ für die C=O-Valenzschwingung charakteristisch.

3.4 Synthese von 1,4-Benzothiazepin-5(4H)-onen

3.4.1 Cyclisierung von 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid

Die Umsetzung eines Sulfanylacetals mit einem Carbonsäureamid stellt ein bekanntes Verfahren zum Aufbau von Heterocyclen dar^[29, 83, 86, 87].

In Anlehnung an die Methode von *Hofmann* und *Fischer*^[29] sollte die Cyclohydratisierung mit *p*-Toluensulfonsäure als Katalysator unter mehrstündigem Erhitzen in wasserfreiem Toluol stattfinden. Da es sich bei dieser Reaktion um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, ist die destillative Entfernung des bei der Umsetzung entstehenden Methanols essentiell.

In eigenen Versuchen konnte selbst nach 15-stündigem Rückflusserhitzen keine Entstehung von Methanol beobachtet werden. Nach infrarotspektroskopischer und dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle lag das Edukt unverändert vor.

Kaye und *Mphahlele* führten die analoge Cyclisierung zum Benzoxazepinon unter den gleichen Bedingungen durch, beschrieben aber explizit den Zusatz von zwei Tropfen Wasser^[84]. Da die Reaktion mit trockenem Lösungsmittel

durchgeführt wurde, stellt der Befund, dass eine katalytische Menge Wasser für die einleitende Hydrolyse des Acetals unabdingbar ist, eine mögliche Erklärung dar.

In siedendem Toluol konnte nach Zusatz von einigen Tropfen Wasser und Abdestillation von Methanol der intramolekulare Ringschluss erzielt werden (s. Schema 3-4). Die Ausbeuten betragen 14 – 52 %. Andere Methoden, wie Abfangen des entstehenden Methanols durch einen Überschuss an Aceton oder Verzicht auf die destillative Abtrennung des Methanols, waren der oben dargestellten unterlegen.

Schema 3-4:

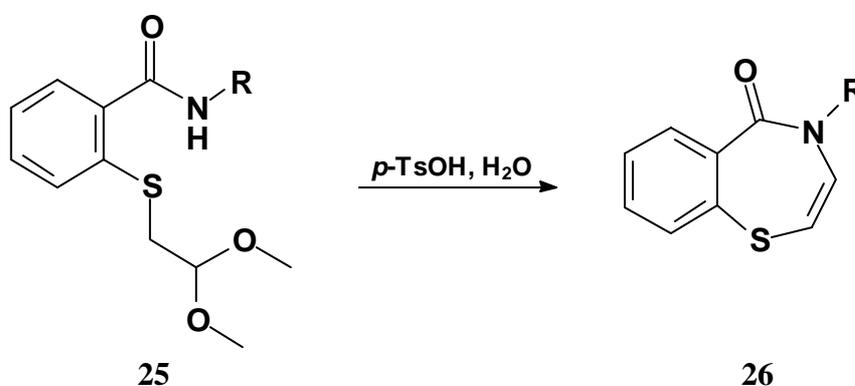


Tabelle 3-3: Hergestellte 1,4-Benzothiazepin-5(4H)-one

26	R
a	PhCH ₂
b*	4-F-PhCH ₂
c	2-Cl-PhCH ₂
d	PhC ₂ H ₄
e	(CH ₃) ₂ CH
f	Ph(CH ₃)CH
g	(R)-Ph(CH ₃)CH
h	(S)-Ph(CH ₃)CH

* Für diese Verbindung wurde eine bemerkenswerte analgetische Wirksamkeit gefunden. Weitere Ausführungen s. Abschnitt 5.3.

Enthält der Substituent am Stickstoffatom in α -Position eine Verzweigung (**25e**, **25f**) oder einen *o*-Substituenten am Phenylkern (**25c**), so sind die Ausbeuten geringer. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die sterische Hinderung sein. Interessant ist hier außerdem die Betrachtung der beiden Enantiomere **25g** und **25h**: Die (*R*)-Form liefert zu 52 % den Siebenring, die (*S*)-Form dagegen nur zu 18 %.

Die Verbindung **25i** ließ sich mit dieser Methode nicht cyclisieren. Aus dem Reaktionsansatz konnte lediglich das unveränderte Edukt zurückgewonnen werden.

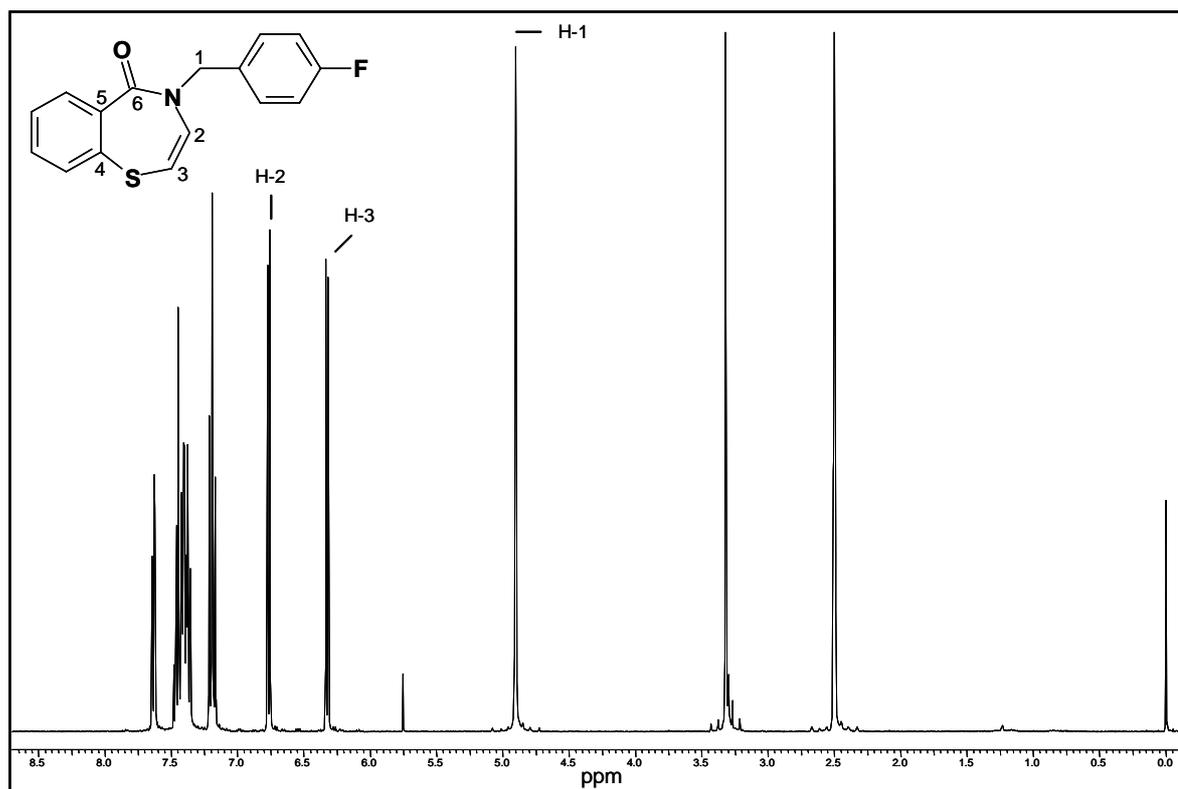
3.4.2 Eigenschaften der 1,4-Benzothiazepin-5(4H)-one

Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten 4-Alkylaryl- bzw. 4-Alkyl-1,4-benzothiazepin-5(4H)-one sind farbige Öle, welche sich bei Temperaturen von 3-5 °C über 2 Jahre als lagerbeständig erwiesen.

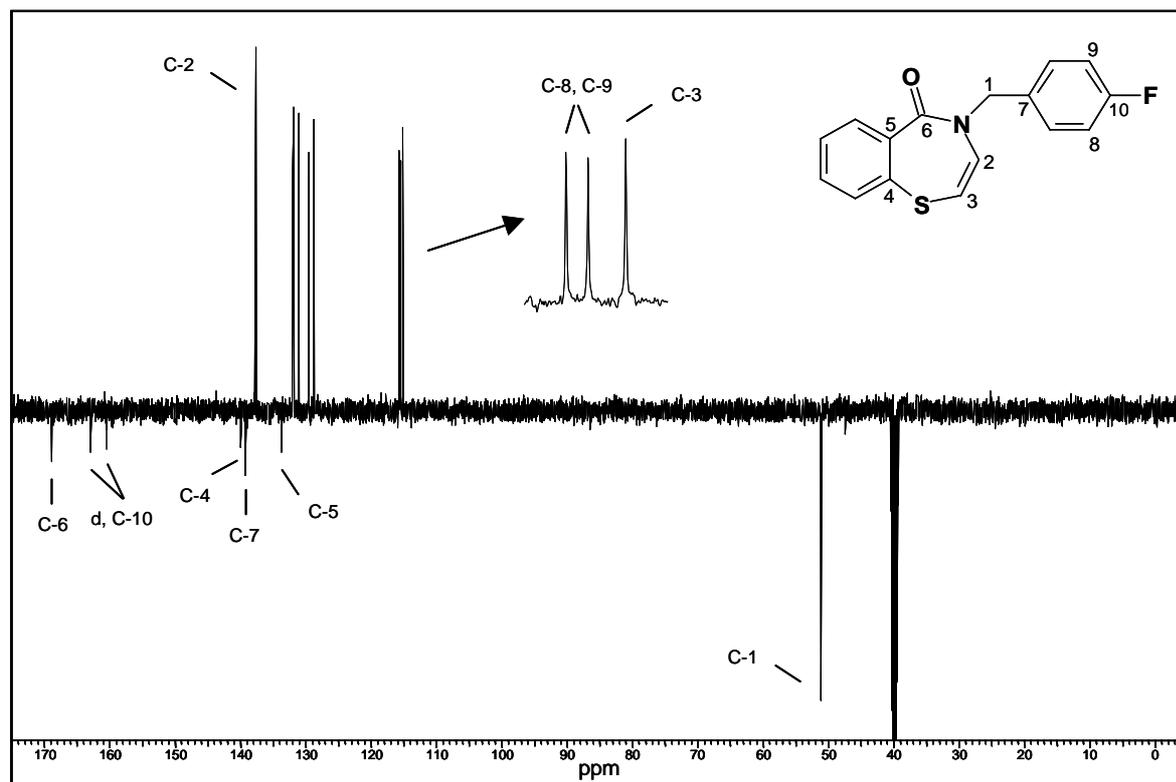
Im IR-Spektrum zeigt diese Verbindungsklasse eine scharfe Absorptionsbande zwischen 1645 und 1615 cm^{-1} für die C=O-Valenzschwingung des Amides.

Im Vergleich zu den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der ringoffenen Verbindungen **25** ist die erfolgte Cyclisierung durch das Fehlen der Signale für die abgespaltenen Methoxygruppen und das NH-Proton sowie durch das Auftreten des Signals für das Methinproton zu erkennen. Beispielhaft für diese Substanzklasse soll Verbindung **26b** betrachtet werden.

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheinen die benzyllischen Protonen als Singulett bei 4,90 ppm (s. Abb. 3-1). Die vinyllischen Protonen zeigen sich bei 6,33 bzw. 6,77 ppm jeweils als Dublett. Im Bereich von 7,17 bis 7,64 ppm liefern die Protonen der aromatischen Ringe ein Multiplett. Die eindeutige Zuordnung der vinyllischen Protonen erfolgte im HMBC-Spektrum. Das Signal bei 6,77 ppm zeigt jeweils eine $^3J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zu C-1 und C-6 sowie eine $^4J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zu C-4 und stammt folglich vom Proton H-2. Das Signal bei 6,33 ppm liefert lediglich eine Long-Range-Kopplung zum quartären Kohlenstoffatom C-4 und kann somit dem Proton H-3 zugeordnet werden.

Abb. 3-1: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **26b** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)

Im ^{13}C -NMR-Spektrum liefert das benzyliche Kohlenstoffatom einen Peak bei 51,13 ppm (s. Abb. 3-2). Die C-Atome der Vinyl-Gruppierung geben Signale bei 115,15 und 137,69 ppm. Im HMQC-Spektrum zeigt das Signal bei 137,69 ppm eine Kopplung mit dem Signal bei 6,77 ppm im Protonen-Spektrum und wird folglich von C-2 verursacht. Das Signal bei 115,15 ppm koppelt mit dem Protonensignal bei 6,33 ppm und ist somit C-3 zuzuordnen. Die tertiären aromatischen Kohlenstoffatome C-8 und C-9 erscheinen bei 115,52 und 115,73 ppm. Die weiteren sechs aromatischen Kohlenstoffatome zeigen Signale im Bereich von 128,82 bis 132,03 ppm. Drei quartäre aromatische Kohlenstoffatome besitzen chemische Verschiebungen von 133,75, 139,31 und 140,01 ppm und sind mittels zweidimensionaler Kernresonanzspektren als C-5, C-7 und C-4 identifiziert worden. Das quartäre aromatische Atom C-10 liefert durch die Kopplung mit dem benachbarten Fluoratom ein Dublett bei 161,78 ppm mit der Kopplungskonstante von $J_{\text{C,F}} = 241,6$ Hz. Das Carbonylkohlenstoffatom C-6 weist ein Signal mit der chemischen Verschiebung von 168,96 ppm auf.

Abb. 3-2: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **26b** (DMSO- d_6 , 101 MHz)

3.5 Umsetzung von 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfonyl]benz- amiden mit Salzsäure / Eisessig

Die Cyclisierung der 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfonyl]benzamide zum 1,4-Benzothiazepin-5(4H)-on mit *p*-Toluensulfonsäure und Wasser als Katalysator erbrachte Ausbeuten von 14 bis 52 %. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen sollten diese verbessert werden.

Da für den Ringschluss Wasser zumindest in katalytischen Mengen erforderlich ist, sollte die Verwendung von Salzsäure geprüft werden. Als Lösungsvermittler wurde Eisessig eingesetzt.

Es wurden verschiedene 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfonyl]benzamide mit konzentrierter Salzsäure und Eisessig versetzt und für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde in Eiswasser gegossen, mit Dichlormethan extrahiert und säulenchromatographisch gereinigt. Als Hauptprodukt entstand jeweils eine Verbindung mit einem R_f -Wert von 0,8*,

* Elutionsmittel: Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1

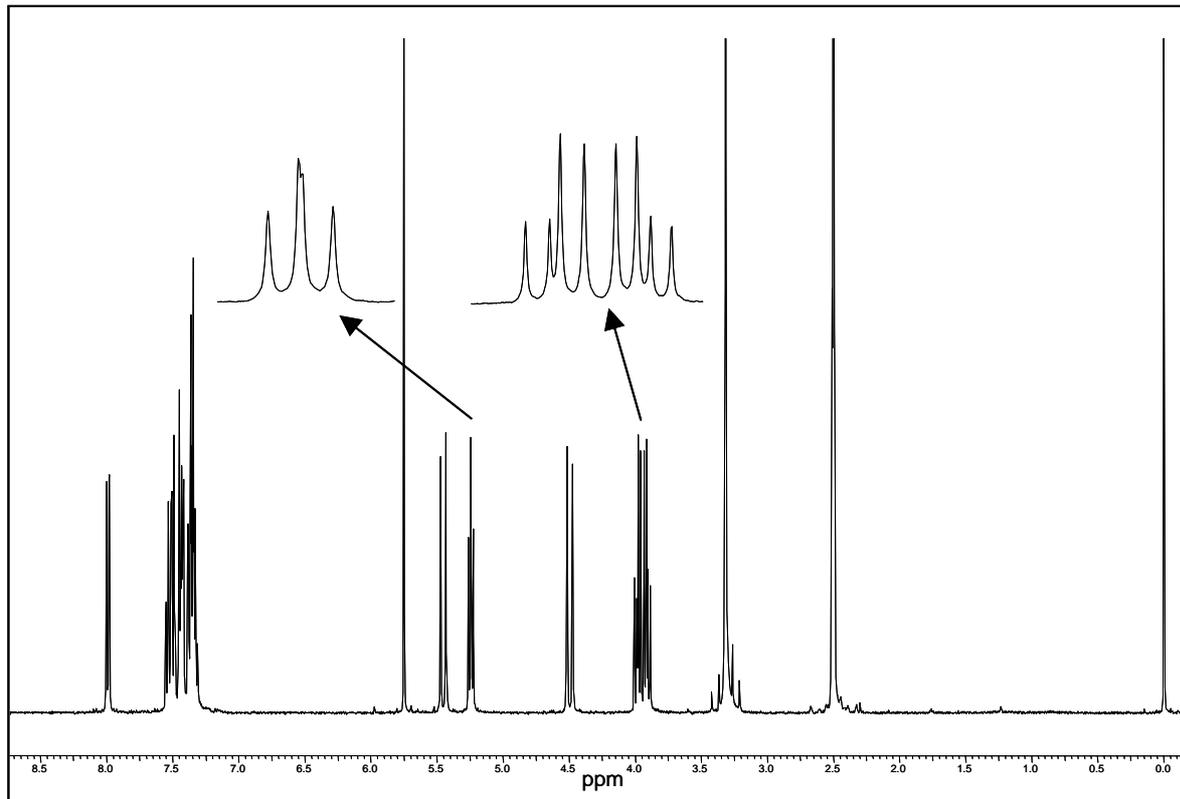
welche rein isoliert werden konnte. Sie unterschieden sich in ihren spektroskopischen Eigenschaften deutlich von den angestrebten 1,4-Benzothiazepin-5(4*H*)-onen.

3.5.1 Strukturaufklärung der entstandenen Verbindung 27a

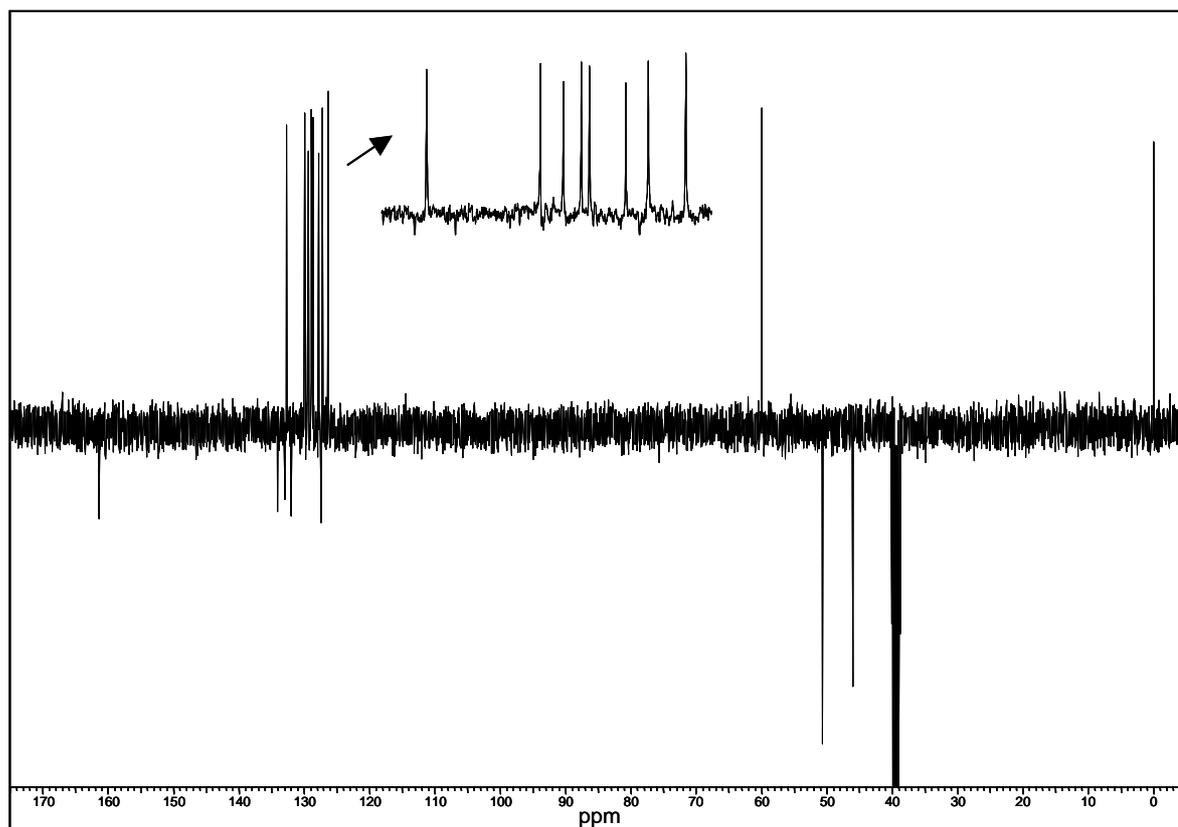
Das IR-Spektrum der Verbindungsklasse wird von einer Carbonylvalenzschwingung bei 1645 cm^{-1} beherrscht, was auch für die Gruppe der Enamide **26** zutrifft.

Die weitere Betrachtung erfolgt beispielhaft an Verbindung **27a**, dem Reaktionsprodukt von Verbindung **25c**.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieser Substanz besteht der augenscheinlichste Unterschied – im Vergleich zu den Enamiden – im Fehlen der Signale für die vinyliken Protonen sowie dem Verschwinden des Singulets der benzyliken Methylengruppe. Stattdessen erscheint von 3,89 bis 4,01 ppm ein Signal der Intensität 2H mit 8 Linien (s. Abb. 3-3). Außerdem gibt es drei weitere Signale der Intensität 1H: Zwei Dubletts bei 4,49 bzw. 5,45 ppm und ein Signal bei 5,24 ppm. Die aromatischen Protonen zeigen Resonanzsignale von 7,31 – 8,00 ppm und entsprechen 8H. Insgesamt liefert diese Substanz Signale mit der Intensität 13H, was 1H mehr entspricht als dem Reaktionsprodukt von Verbindung **25c** mit *p*-Toluensulfonsäure. Auf Grund der Aufspaltungen muss ein anderer Verbindungstyp entstanden sein, welcher – von den Aromaten abgesehen – kein ungesättigtes Strukturelement beinhaltet.

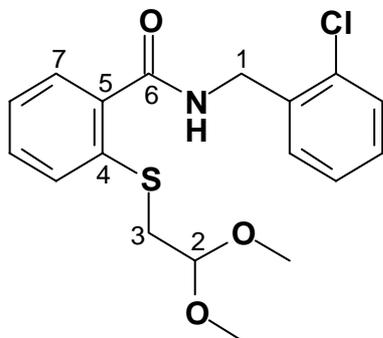
Abb. 3-3: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **27a** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)

Im ^{13}C -NMR-Spektrum liefert diese Substanz zwei Peaks für sekundäre Kohlenstoffatome bei 46,01 und 50,69 ppm sowie ein Signal für ein tertiäres oder primäres C-Atom bei 59,96 ppm (s. Abb. 3-4). Zudem sind Signale für acht tertiäre aromatische C-Atome im Bereich von 126,33 – 132,72 ppm erkennbar. Vier quartäre aromatische Kohlenstoffatome erscheinen von 127,47 – 134,12 ppm sowie ein quartäres C-Atom bei 161,46 ppm.

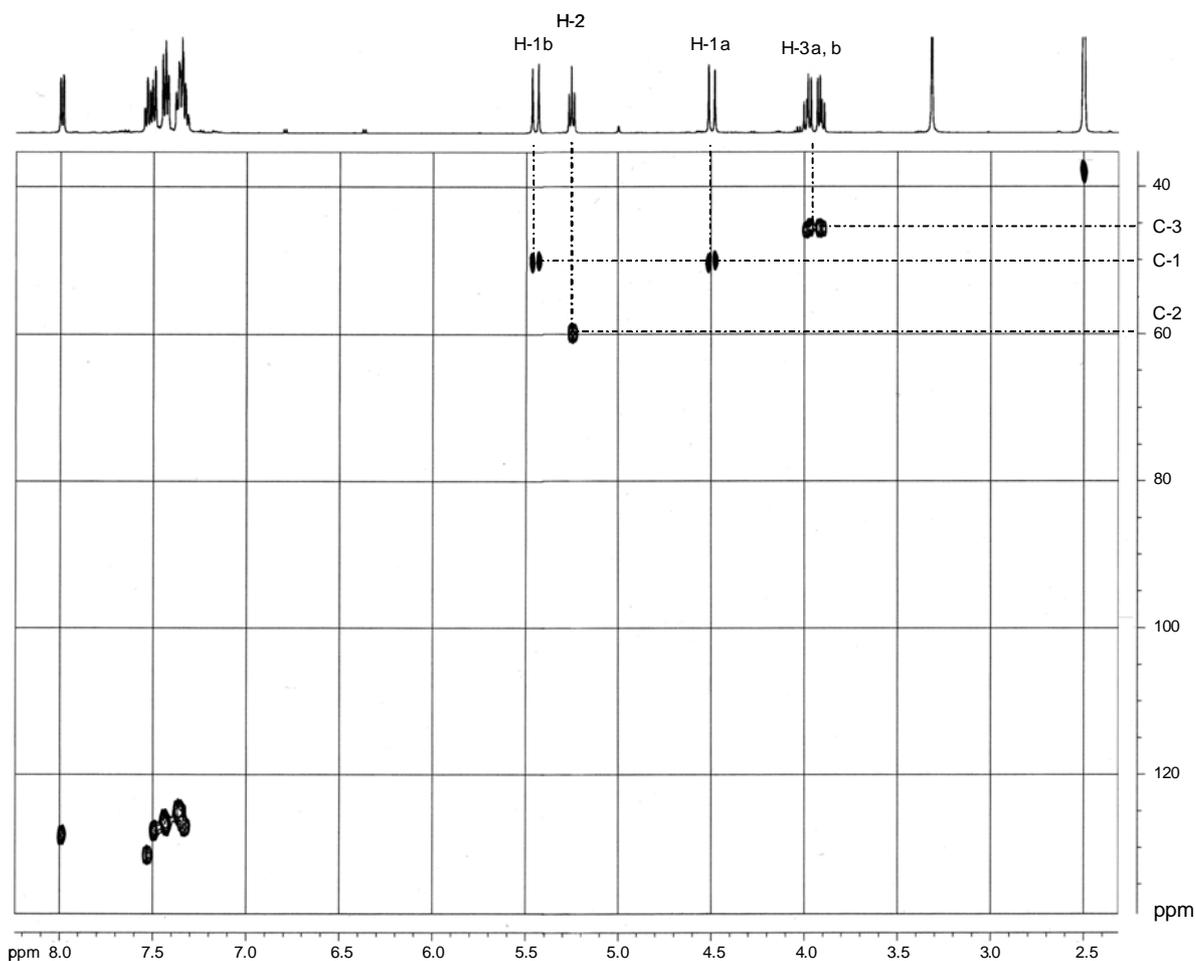
Abb. 3-4: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **27a** (DMSO- d_6 , 101 MHz)

Ähnlich wie im Protonenresonanzspektrum erscheinen die Kohlenstoff-Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum für den aromatischen Molekülteil, bezogen auf die Enamide, unwesentlich verändert. Insofern ist während der Reaktion eine Variation im „aliphatischen“ Molekülteil eingetreten. Die Anzahl der Kohlenstoffatome ist im Vergleich zu den Enamiden **26** gleich geblieben.

Aufschluss über die Bindungsverhältnisse und somit die Struktur der Verbindung sollten zweidimensionale Kernresonanzspektren erbringen. Die Zuordnung der Signale erfolgt mit Hilfe der Ausgangssubstanz **25c**:

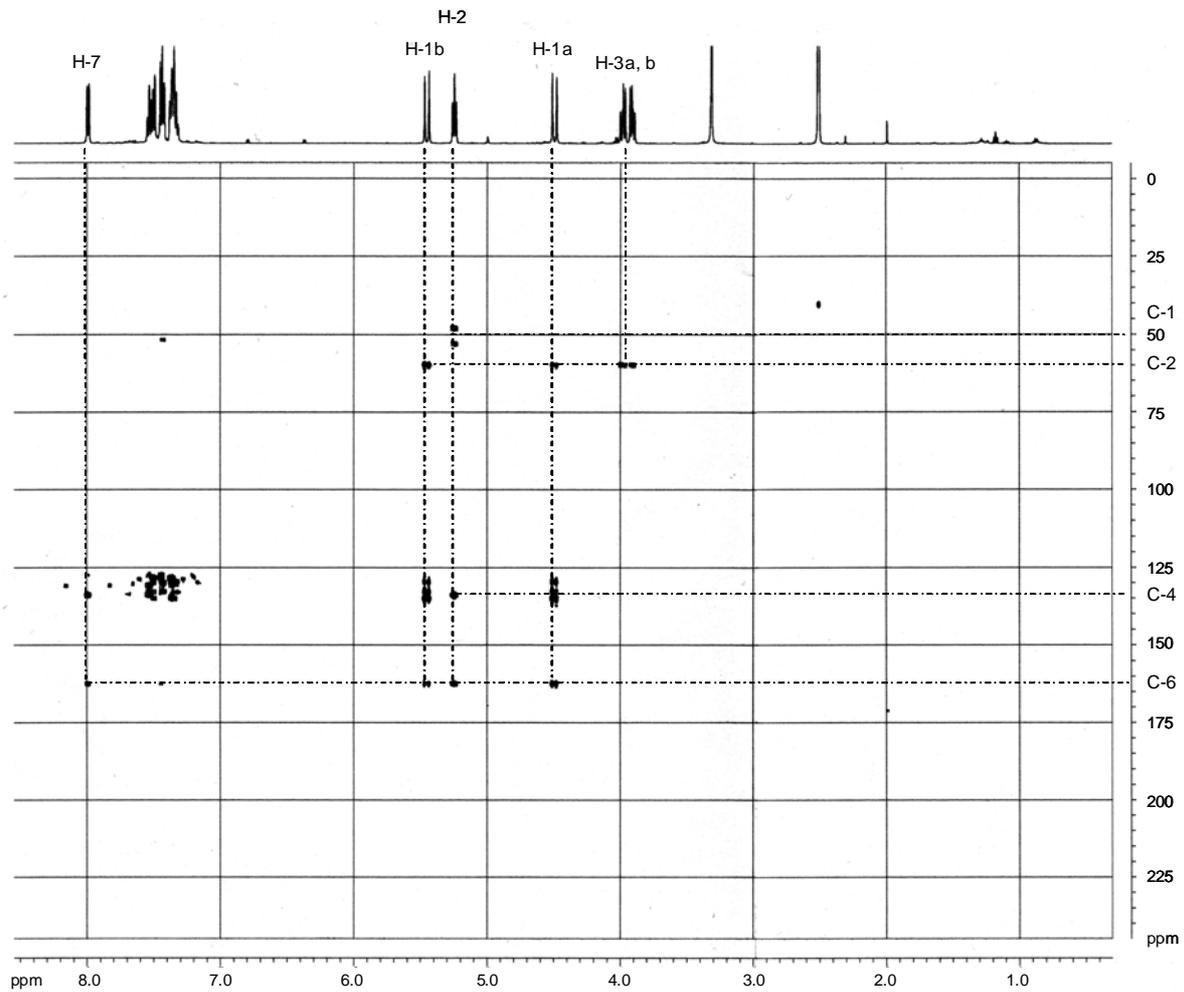


Das ^{13}C -Signal bei 46,01 ppm zeigt im HMQC-Spektrum eine Korrelation zu den Protonen mit der chemischen Verschiebung von 3,89 - 4,01 ppm und wird folglich von C-3 hervorgerufen (s. Abb. 3-5). Der ^{13}C -Peak bei 50,69 ppm liefert je ein Kreuzsignal zu den Protonen bei 4,49 und 5,45 ppm und stammt somit von C-1. Diese Kopplungen erbringen außerdem die wichtige Information, dass die Protonen H-1 und H-3 magnetisch nicht mehr äquivalent sind. Dieser Unterschied ist bei den Protonen H-1 deutlicher ausgeprägt, was sich in den stärker differierenden chemischen Verschiebungen ausdrückt. Das ^{13}C -Signal bei 59,96 ppm liefert eine $^1J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zu dem Proton bei 5,24 ppm. Sowohl die chemischen Verschiebungen als auch die Aufspaltung im ^1H -NMR-Spektrum sprechen für eine Methingruppe, also ein tertiäres Kohlenstoffatom. Dieses Signal wird demzufolge C-2 zugeordnet.

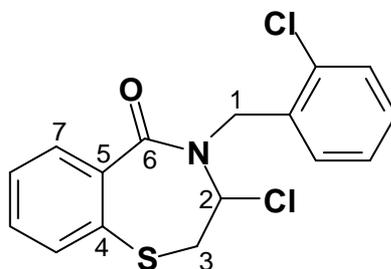
Abb. 3-5: HMQC-Spektrum von Verbindung **27a** (DMSO- d_6 , 500 MHz)

Das HMBC-Spektrum liefert Informationen zu Nachbarschaftsverhältnissen von Atomen, da Kopplungen zwischen Wasserstoff- und Kohlenstoffatomen über 2, 3 und 4 Bindungen sichtbar sind.

C-2 zeigt eine $^2J_{C,H}$ -Kopplung zu den Protonen H-3 und eine $^3J_{C,H}$ -Kopplung zu den Protonen H-1 (s. Abb. 3-6). C-1 und C-4 liefern jeweils ein Kreuzsignal mit H-2. Des Weiteren koppelt C-6 über jeweils 3 Bindungen mit H-1, H-2 und H-7. Diese Kopplungssignale beweisen das Vorhandensein einer Bindung zwischen C-2 und C-6 über das Stickstoffatom. C-4 und H-2 geben ebenfalls ein Kreuzsignal, folglich ist die Methingruppe über das Schwefelatom immer noch mit dem Thiosalicylsäureteil des Moleküls verbunden. Diese Kopplungen dienen somit als Nachweis des erfolgten Ringschlusses zum siebengliedrigen System.

Abb. 3-6: HMBC-Spektrum von Verbindung **27a** (DMSO- d_6 , 500 MHz)

Aus den ^1H - und ^{13}C -, in Kombination mit den zweidimensionalen Kernresonanzspektren, folgt, dass die entstandene Verbindung **27a** die nachfolgende Struktur aufweist:



Das Vorhandensein des Chlorsubstituenten konnte mittels Massenspektrometrie bestätigt werden: Chlor führt auf Grund seines Isotopenverhältnisses typischerweise zu zwei Massepeaks mit charakteristischer Intensitätsverteilung je Molekülbruchstück. Die beiden Chloratome bedingen somit vier Signale für die Gesamtmasse – wobei der größte Peak in Übereinstimmung mit der berechneten Masse liegt – und die jeweiligen Bruchstücke.

Die Elementaranalyse lieferte ebenfalls eine Zusammensetzung, die mit der oben angegebenen Konstitution im Einklang steht.

Die Ausbildung dieser Verbindung kann, wie in Schema 3-5 dargestellt, erklärt werden:

Aus dem Acetal **25** entsteht – sauer hydrolysiert – zunächst der Aldehyd **H**, der durch Protonierung in das aktivierte Carbeniumion **I** überführt wird. Der nukleophile Angriff des Amidstickstoffes erfolgt unter Ringbildung zum Kation **J**. Nach Wasserabspaltung aus der Halbaminal-Struktur resultiert das Carbeniumion **K**, welches sich auf zwei Wegen zu stabilisieren vermag. Die Eliminierung eines Protons erbringt das Enamid **26** und eine anschließende Addition von HCl an die Doppelbindung das *N,Cl*-Acetal **27**. Alternativ ist es ebenfalls denkbar, dass sich das Chloridion als Nukleophil direkt an das intermediär resultierende Carbeniumion **K** addiert, ohne vorherige Bildung des Enamides.

Bei der Versuchsdurchführung mit *p*-Toluensulfonsäure als Katalysator wird, auf Grund der geringen Nukleophilie des Tosylations, die Eliminierung des Protons aus dem Carbeniumion **K** zur Hauptreaktion.

Schema 3-5:

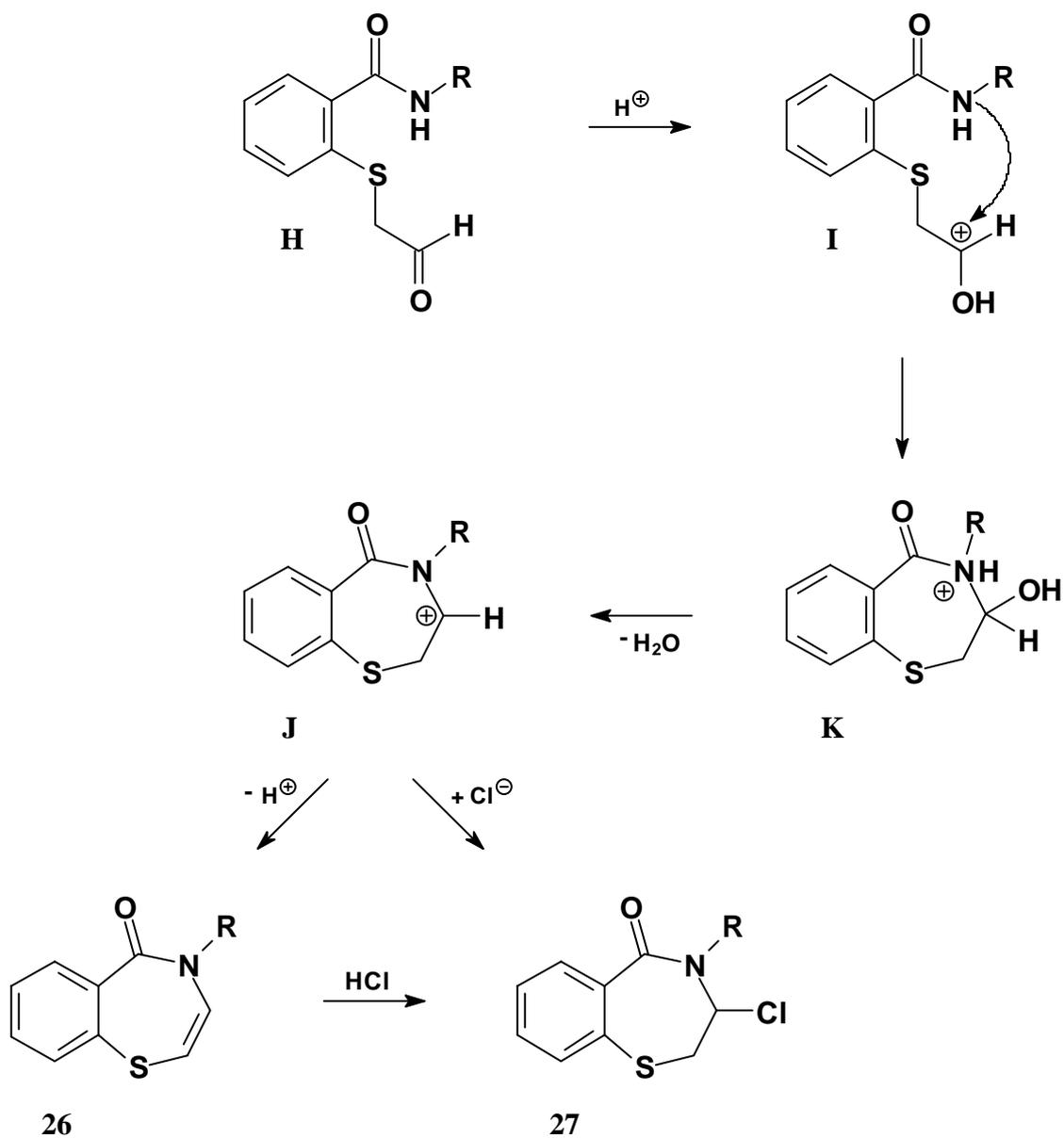


Tabelle 3-4: Hergestellte 3-Chlor-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2H)-one

27	R
a	2-Cl-PhCH ₂
b	PhC ₂ H ₄
c	n-Hexyl

3.5.2 Genauere Betrachtung der Aufspaltungsmuster im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **27a**

Die Verbindungen des Typs **27** zeigen eine charakteristische Signalmultiplizität, die im Folgenden näher untersucht werden soll. Aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum können folgende Informationen entnommen werden (s. Abb. 3-3): Durch die Chlorsubstitution entsteht ein Chiralitätszentrum, welches die chemische und magnetische Inäquivalenz der benachbarten Wasserstoffatome, also der Methylenprotonen H-1 und H-3, mit sich bringt. Die Protonen H-1 bilden deshalb ein AB-System und die Protonen H-3 sind Bestandteil eines anderen ABX-Systems*.

Das Signal von 3,89 bis 4,01 ppm ist den Methylenprotonen H-3 zuzuordnen. Durch die Nachbarschaft zum Chiralitätszentrum bilden diese beiden Protonen ein AB-System und geben vier Signallinien. Dieses AB-System wird durch das Methinproton nochmals aufgespalten, so dass acht Linien resultieren. Das Methinproton bildet den X-Teil des ABX-Systems und liefert durch Kopplung mit zwei unterschiedlichen Kernen ein Dublett vom Dublett** bei 5,24 ppm, also ein Signal mit vier Linien***.

Die benzyllischen Protonen sind enantiotop und spalten in zwei Dubletts mit Verschiebungen von 4,49 bzw. 5,45 ppm auf.

Die Zuordnung der beiden Methylengruppen H-1 und H-3 kann einerseits aus dem Aufspaltungsmuster hergeleitet werden. Andererseits sind die benzyllischen Protonen im H,H-COSY -Spektrum isoliert, während die S- CH_2 -Protonen ein Kreuzsignal zu dem Methinproton zeigen.

Im Folgenden soll das ABX-Spinsystem zur Ermittlung der jeweiligen Kopplungskonstanten genauer betrachtet werden.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum finden wir für jedes Proton vier Signallinien. Abbildung 3-7 zeigt, wie die Multipletts der einzelnen Protonen rekonstruiert und analysiert werden können. Betrachtet man das Spektrum ohne Kopplung, so würde dieses aus drei Resonanzlinien bei den Frequenzen ν_A , ν_B und ν_X be-

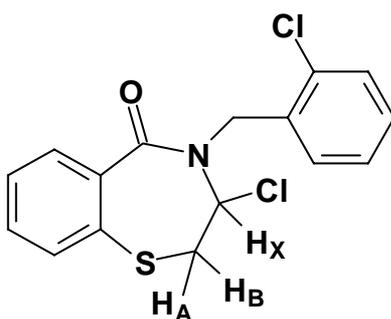
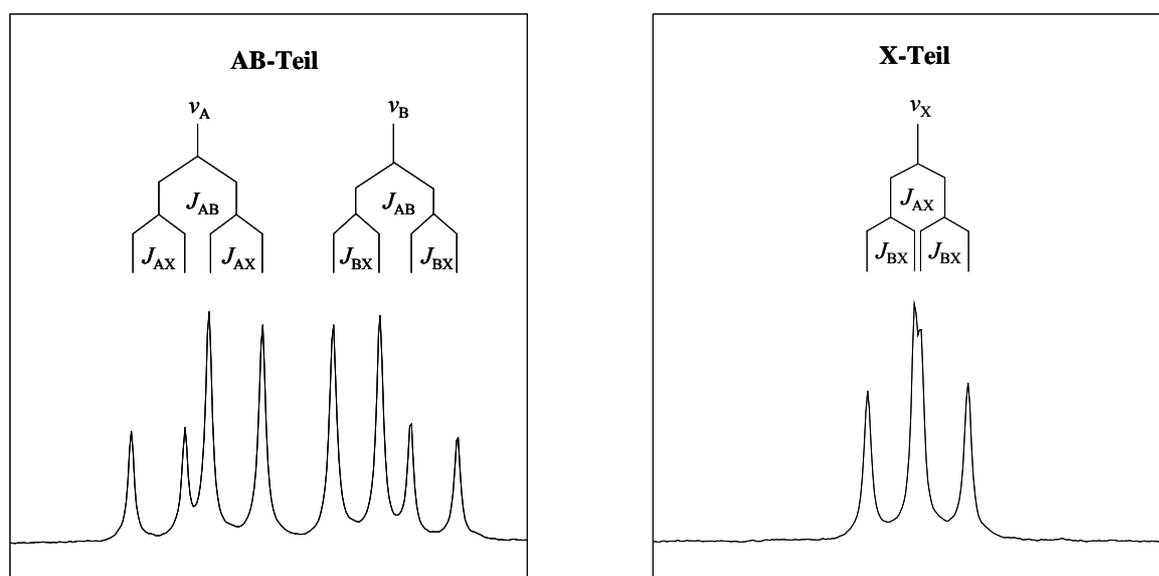
* Spinsysteme werden mit Großbuchstaben des Alphabets, beginnend mit A, benannt. Hierbei soll der Abstand der Buchstaben im Alphabet in etwa dem Unterschied der Resonanzfrequenzen entsprechen.

** Da die Kopplungskonstanten J_{AX} und J_{BX} sehr ähnlich sind, fallen zwei Linien fast zusammen, so dass das Methinproton auf den ersten Blick als Signal mit drei Linien erscheint.

*** Diese Aufspaltung steht in Übereinstimmung mit der Theorie: Hiernach besteht der AB-Teil aus acht Linien und der X-Teil aus sechs, wobei die zwei äußeren oft nicht sichtbar sind^[88].

stehen. Berücksichtigt man nun eine der Kopplungen für jeden Kern – vorzugsweise die größere – so wird das Signal in ein Dublett entsprechend der jeweiligen Kopplungskonstante aufgespalten. Wiederholt man diesen Vorgang für die kleinere Kopplungskonstante, so wird jede Linie des ersten Dubletts ebenfalls in ein Dublett aufgespalten. Dies führt zu einem Dublett vom Dublett für jedes der Protonen H_A , H_B und H_X , deren Zentren (ν_A , ν_B und ν_X) den Resonanzfrequenzen entsprechen.

Abb. 3-7: Ausschnitte aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **27a** zur Auswertung nach 1. Ordnung



Mit dieser graphischen Auswertung ergeben sich die Kopplungskonstanten und chemischen Verschiebungen zu:

$$\begin{array}{ll} J_{AB} = 11,4 \text{ Hz} & \delta_A = 3,98 \text{ ppm} \\ J_{AX} = 7,9 \text{ Hz} & \delta_B = 3,91 \text{ ppm} \\ J_{BX} = 7,0 \text{ Hz} & \delta_X = 5,24 \text{ ppm} \end{array}$$

Die Ermittlung der Parameter auf diesem Weg setzt eine Aufspaltung 1. Ordnung voraus, d.h. die Bedingung $\Delta\nu \gg J^*$ muss erfüllt sein.

Unter den vorliegenden Messbedingungen ergibt Verbindung **27a** ein Spektrum höherer Ordnung, was sich in den Bandenintensitäten niederschlägt. In einem Spektrum 1. Ordnung erwartet man für ein Dublett vom Dublett vier Linien gleicher Intensität, was hier nicht zutrifft. Des Weiteren beträgt der Quotient $\Delta\nu / J$ nur 2,4.

Bei Spektren höherer Ordnung werden die Werte für die chemischen Verschiebungen der beteiligten Protonen und deren Kopplungskonstante rechnerisch ermittelt. In komplizierten Fällen bedient man sich der Computersimulation.

Die folgende Bestimmung der Kopplungskonstanten und chemischen Verschiebungen von Verbindung **27a** erfolgt nach einer modifizierten Methode von *Suhr*^[89].

Im ABX-System werden der AB- und der X-Teil getrennt voneinander untersucht. Von den sechs Parametern ν_A , ν_B , ν_X , J_{AB} , J_{AX} und J_{BX} können aus dem Spektrum lediglich ν_X und J_{AB} abgelesen werden.

Der AB-Teil besteht aus acht Linien, aus denen zwei Quartetts gruppiert werden können, wobei Überschneidungen möglich sind. Die Quartetts werden mit geraden bzw. ungeraden Zahlen durchnummeriert: Die Linien 1,3,5,7 und 2,4,6,8 werden zusammengefasst. Dieser Teil enthält viermal die Kopplungskonstante J_{AB} als Differenz der Linien 1 und 3, 2 und 4, 5 und 7 sowie 6 und 8 (s. Abb. 3-8). Der Abstand der Mitten der beiden Quartetts entspricht $0,5 (J_{AX} + J_{BX})$.

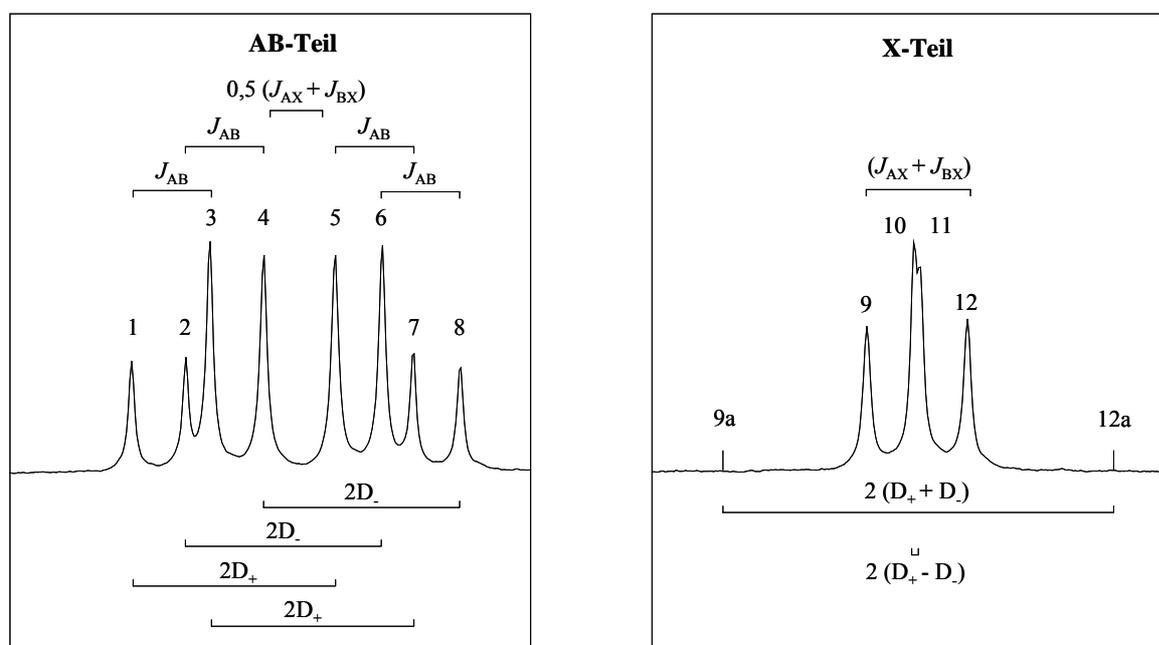
Bei der Gruppierung der Quartetts gibt es noch eine weitere Kombinationsmöglichkeit: Die Linien 2,4,5,7 und 1,3,6,8 können als Quartetts aufgefasst

* In einigen Literaturstellen ist zu finden, dass ein Spektrum 1. Ordnung bei einem Quotienten von $\Delta\nu / J \geq 10$ vorliegt.

werden. Um die richtige Auswahl zu treffen, werden Hilfslinien festgelegt. $2D_+$ ist der Abstand der Linien 1-5 bzw. 3-7 und $2D_-$ ist der Abstand der Linien 2-6 bzw. 4-8. Die Festlegung der Hilfslinien findet so statt, dass $2D_+$ für die längere Strecke gewählt wird.

Der X-Teil besteht aus sechs Linien, wobei die beiden äußeren auf Grund der geringen Intensität oft nicht sichtbar sind. Die Linien sind paarweise symmetrisch um ν_X angeordnet. Der Abstand der inneren Linien beträgt $2(D_+ - D_-)$, der des mittleren Paares $J_{AX} + J_{BX}$ und die äußeren Linien sind $2(D_+ + D_-)$ voneinander entfernt.

Abb. 3-8: Ausschnitte aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **27a** zur Auswertung nach höherer Ordnung*



Zur Überprüfung der richtigen Auswahl bei den Quartetten dienen je zwei Rechnungen, welche jeweils identische Zahlenwerte liefern müssen:

- $2(D_+ - D_-) = (\nu_{10} - \nu_{11})$ und
 $2(D_+ + D_-) = (\nu_{9a} - \nu_{12a})$

* Die Signallinien 9a und 12a sind im Spektrum nicht sichtbar. Diese wurden rechnerisch ermittelt und zur Verdeutlichung des Verfahrens eingezeichnet.

$$2. \quad J_{AX} + J_{BX} = (\nu_9 - \nu_{12}) \text{ und} \quad \text{Gl. (1)}$$

$$0,5 (J_{AX} + J_{BX}) = M_U - M_G$$

Aus dem Spektrum sind also folgende Größen aus dem AB-Teil ablesbar:

J_{AB} , D_+ , D_- und $(J_{AX} + J_{BX})$.

Mit Kenntnis der untenstehenden Gleichungen sind die fehlenden Kopplungskonstanten und chemischen Verschiebungen errechenbar:

$$\Delta\nu_{AB} + 0,5 (J_{AX} + J_{BX}) = \pm \sqrt{(4D_+^2 - J_{AB}^2)} = \pm a \quad \text{Gl. (2)}$$

$$\Delta\nu_{AB} - 0,5 (J_{AX} + J_{BX}) = \pm \sqrt{(4D_-^2 - J_{AB}^2)} = \pm b \quad \text{Gl. (3)}$$

Durch Addition bzw. Subtraktion der beiden Gleichungen erhält man*:

$$2 \Delta\nu_{AB} = a + b \text{ und} \quad \text{Gl. (4)}$$

$$J_{AX} - J_{BX} = a - b \quad \text{Gl. (5)}$$

Bezogen auf das obige Beispiel ergeben sich mit den nachstehenden Linienfrequenzen folgende Werte:

	Nr.	ν [Hz]		Nr.	ν [Hz]
AB-Teil	1	1602,8	X-Teil	9	2105,3
	2	1594,8		10	2098,4
	3	1591,3		11	2097,4
	4	1583,5		12	2090,5
	5	1573,0			
	6	1566,2			
	7	1561,7			
	8	1554,8			

$$\underline{J_{AB}} = (\nu_1 - \nu_3) = (\nu_2 - \nu_4) = (\nu_5 - \nu_7) = (\nu_6 - \nu_8) \approx \underline{11,4 \text{ Hz}}$$

$$2D_- = (\nu_2 - \nu_6) = (\nu_4 - \nu_8) \approx 28,7 \text{ Hz}$$

$$2D_+ = (\nu_3 - \nu_7) = (\nu_1 - \nu_5) \approx 29,7 \text{ Hz}$$

* Abhängig vom Vorzeichen gibt es noch eine 2. Lösung:

$$2 \Delta\nu_{AB} = a - b \text{ und}$$

$$J_{AX} - J_{BX} = a + b$$

1. Kontrolle:

$$2(D_+ - D_-) = (v_{10} - v_{11}) = 1 \text{ Hz und}$$

$$2D_+ - 2D_- = 1 \text{ Hz}$$

=> beide Rechnungen liefern den gleichen Zahlenwert, die Auswahl der Quartetts ist folglich richtig

2. Kontrolle:

$$J_{AX} + J_{BX} = (v_9 - v_{12}) = 14,8 \text{ Hz} \Rightarrow 0,5 (J_{AX} + J_{BX}) = 7,4 \text{ Hz und}$$

der Abstand der Mitten der Quartetts beträgt:

$$\text{Ungerade: } M_U = 0,5 (v_3 - v_5) + v_5 = 1582,15 \text{ Hz}$$

$$\text{Gerade: } M_G = 0,5 (v_4 - v_6) + v_6 = 1574,85 \text{ Hz}$$

Die Differenz daraus ergibt sich zu 7,3 Hz. Die beiden Zahlenwerte sind, im Bereich der zulässigen Ungenauigkeit, identisch. Insofern ist auch die 2. Kontrolle positiv.

Mit den Gleichungen (2) und (3) lassen sich nun die Werte für a und b ermitteln, welche in Gleichung (4) eingesetzt die Differenz der Resonanzfrequenzen der koppelnden Kerne H_A und H_B liefern:

$$\pm a = \pm 27,4 \text{ Hz}$$

$$\pm b = \pm 26,3 \text{ Hz}$$

$$2 \Delta v_{AB} = a + b \Rightarrow \Delta v_{AB} = 26,85 \text{ Hz}$$

Der Schwerpunkt der Mitten der Quartetts ist die Mitte des AB-Systems:

$$M_Q = 0,5 (M_U - M_G) + M_G = 1578,5 \text{ Hz}$$

Um diese Mitte wird Δv_{AB} symmetrisch verteilt. Daraus ergeben sich die Resonanzfrequenzen bzw. die chemischen Verschiebungen zu:

$$\underline{v_A} = M_Q + (0,5 \Delta v_{AB}) = \underline{1591,9 \text{ Hz}}, \text{ dies entspricht } \delta_A = 3,98 \text{ ppm}$$

$$\underline{v_B} = M_Q - (0,5 \Delta v_{AB}) = \underline{1565,1 \text{ Hz}}, \text{ dies entspricht } \delta_B = 3,91 \text{ ppm}$$

Die Kopplungskonstanten lassen sich aus den Gleichungen (5) und (1) wie folgt bestimmen:

$$J_{AX} - J_{BX} = a - b = 1,1 \text{ Hz}$$

$$J_{AX} + J_{BX} = 14,8 \text{ Hz}$$

Durch Addition bzw. Subtraktion der beiden Gleichungen resultiert

$$\underline{J_{AX}} = 7,95 \text{ Hz} \approx 8,0 \text{ Hz bzw.}$$

$$\underline{J_{BX}} = 6,85 \text{ Hz} \approx 6,9 \text{ Hz.}$$

Dieser Rechenweg stellt die Lösung eines ABX-Systems dar, welches nach höherer Ordnung aufgespalten ist. Die so erhaltenen Werte für die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten stimmen mit den Werten überein, welche durch Lösung nach 1. Ordnung bestimmt wurden. Dies bedeutet, dass die vereinfachte Lösung gemäß einer Aufspaltung 1. Ordnung zulässig ist, da der hierbei resultierende Fehler in der Größenordnung der Ungenauigkeit des Messgerätes liegt und sich somit in der Auswertung nicht bemerkbar macht.

Es sei angemerkt, dass bei der Aufspaltung nach 1. Ordnung die Linien 1,2,3,4 als Signal des Protons H_A und 5,6,7,8 als das von H_B interpretiert werden. Bei der Auswertung nach höherer Ordnung werden die Linien 1,3,5,7 und 2,4,6,8 zu Quartetts gruppiert, die zusammen die Signale für H_A und H_B darstellen. Die beiden Methoden unterscheiden sich also bereits in der Auswahl der Signallinien, die den Rechnungen zugrunde liegen. Die Vereinfachung ist nur möglich, da der A-Teil des Spektrums noch nicht in den B-Teil hineingeschoben ist.

Im Weiteren wurden die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten für analoge Systeme nach 1. Ordnung ausgewertet, sofern eine rechnerische Überprüfung dies zuließ.

3.5.3 Reaktivitätsuntersuchungen von 3-Chlor-4-(2-chlorbenzyl)-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2H)-on

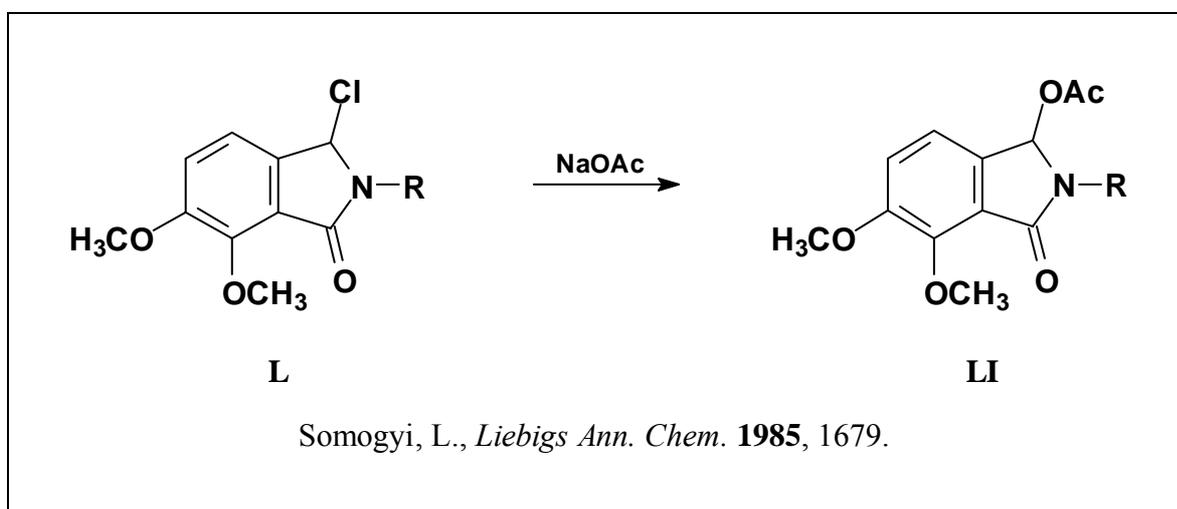
Es schien interessant, das Chlor-Atom gegen andere Nukleophile auszutauschen. In der Literatur sind zahlreiche Umsetzungen von *N,Cl*-Acetalen mit verschiedenen nukleophilen Reagenzien beschrieben^[90-96].

3.5.3.1 *Umsetzungen mit O-Nukleophilen*

Eigene Experimente wurden mit Verbindung **27a** als Modellsubstanz und Acetat als Nukleophil durchgeführt.

Eine Methode geht von einem *N,Cl*-Acetal, inkorporiert in ein β -Lactamgerüst, aus^[94]. Dieses wird mit Eisessig in Gegenwart von katalytischen Mengen Triethylamin bei Raumtemperatur umgesetzt.

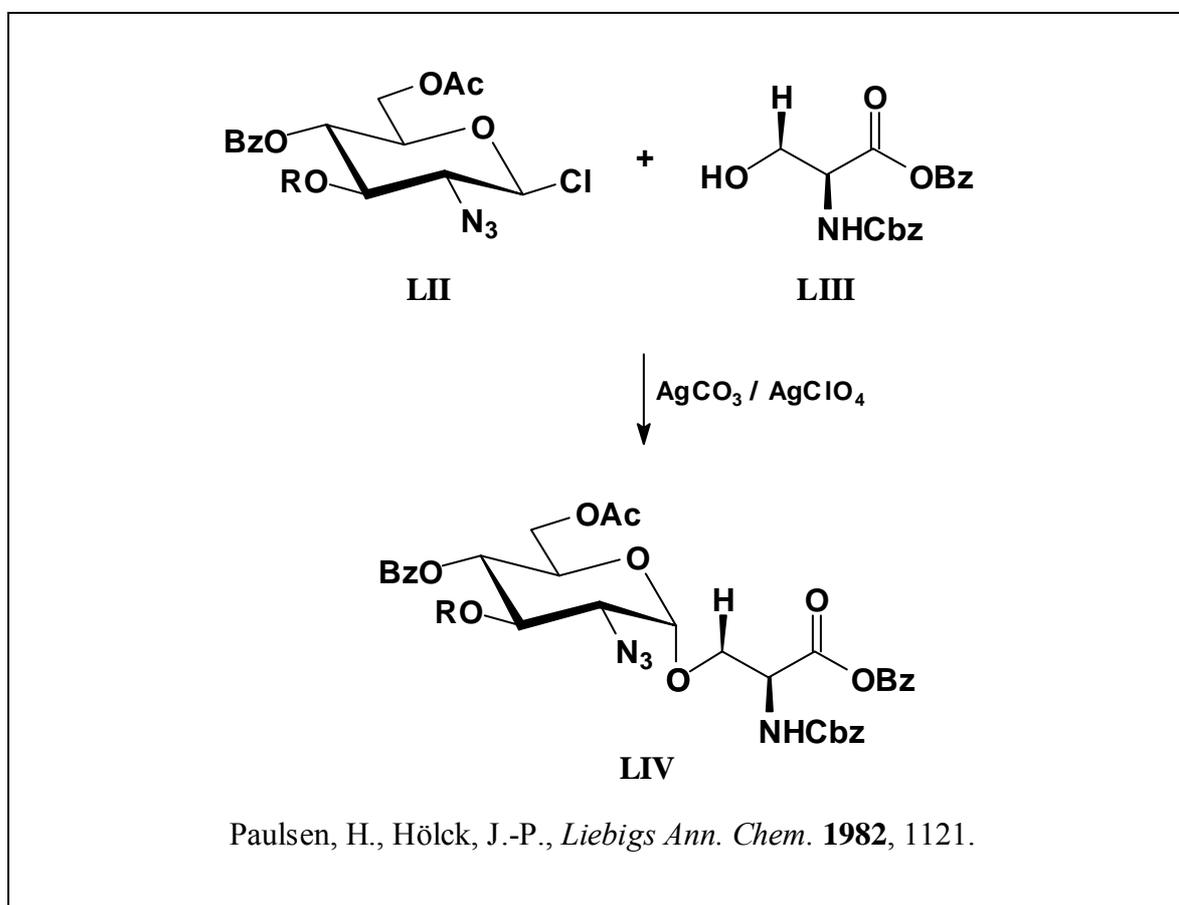
Somogyi berichtete über die Reaktion von 3-Chlorisindolinonen **L** mit wasserfreiem Natriumacetat in absolutem Dioxan, welche ebenfalls bei Raumtemperatur durchgeführt wurde^[95].



In Versuchen, die in Anlehnung an diese beiden Vorschriften unternommen wurden, ging das Edukt unverändert aus der Vereinigung der Reaktionspartner hervor. Auch ein Erhitzen der Ansätze unter Rückfluss erbrachte keine Umsetzung.

Der Austausch des Acetations gegen das Methanolation als Nukleophil führte ebenfalls nicht zum Erfolg.

Paulsen und *Hölck* beschäftigten sich mit der Glykoproteinsynthese aus Aminozuckern und Aminosäuren^[96]. Zur selektiven α -glykosidischen Verknüpfung des acetalischen Bausteins **LII** mit dem Serin-Derivat **LIII** verwendeten sie Silbercarbonat und -perchlorat zur Katalyse.

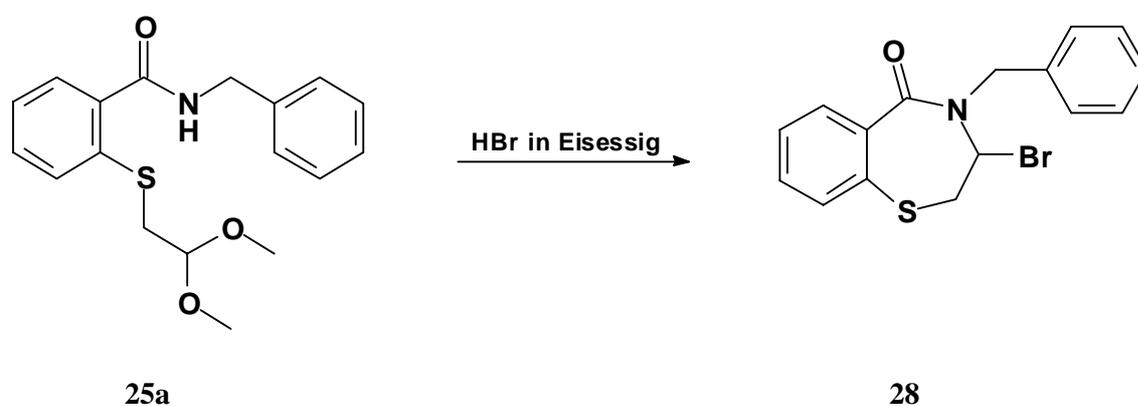


In eigenen Versuchen, welche mit Silbercarbonat und -perchlorat durchgeführt wurden, konnte weder mit Essigsäure noch mit Natriumacetat als Nukleophil das Eintreten der Substitutionsreaktion beobachtet werden.

3.5.4 Reaktivitätsuntersuchungen von 4-Benzyl-3-brom-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2H)-on

Offensichtlich ist Verbindung **27a** durch die Einbindung der acetalischen Funktion in einen Siebenring für einen nukleophilen Austausch des Chlorides nicht reaktiv genug. Um die Reaktivität des Substrates zu erhöhen, wurde für weitere Austauschreaktionen das entsprechende *N,Br*-Acetal aus Verbindung **25a** gemäß der in Abschnitt 3.5 beschriebenen Methode hergestellt.

Schema 3-6:

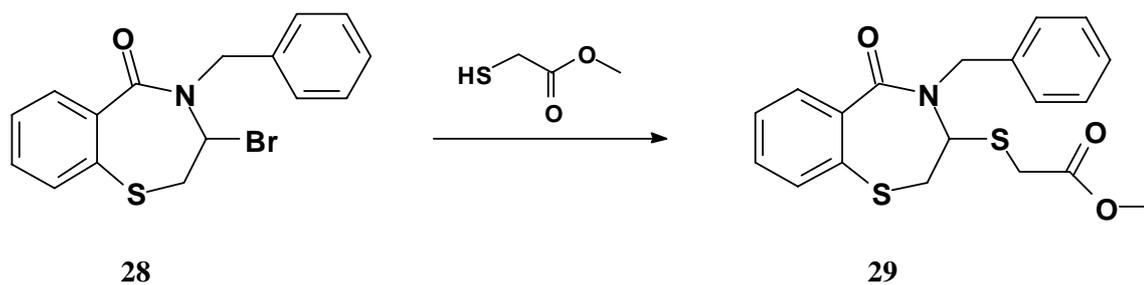


3.5.4.1 *Umsetzungen mit einem S-Nukleophil*

Die weiteren Umsetzungen sollten mit Mercaptoessigsäuremethylester als einem Reagenz höherer Nukleophilie durchgeführt werden.

In einem Versuch wurde Verbindung **28** mit dem Nukleophil in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Natriumhydrid bei Raumtemperatur gerührt, was zu keiner Umsetzung führte. Bei der Vereinigung der Reaktanden in Tetrahydrofuran unter Verwendung von *N*-Diisopropyl-ethylamin als Hilfsbase war selbst nach 24-stündigem Rückflusserhitzen keine Reaktion eingetreten.

Erst unter drastischen Reaktionsbedingungen war die geplante Umsetzung erfolgreich: Erhitzen des *N,Br*-Acetals in überschüssigem Mercaptoessigsäuremethylester bei 100 °C über einen Zeitraum von 72 Stunden führte zu Verbindung **29**.

Schema 3-7:

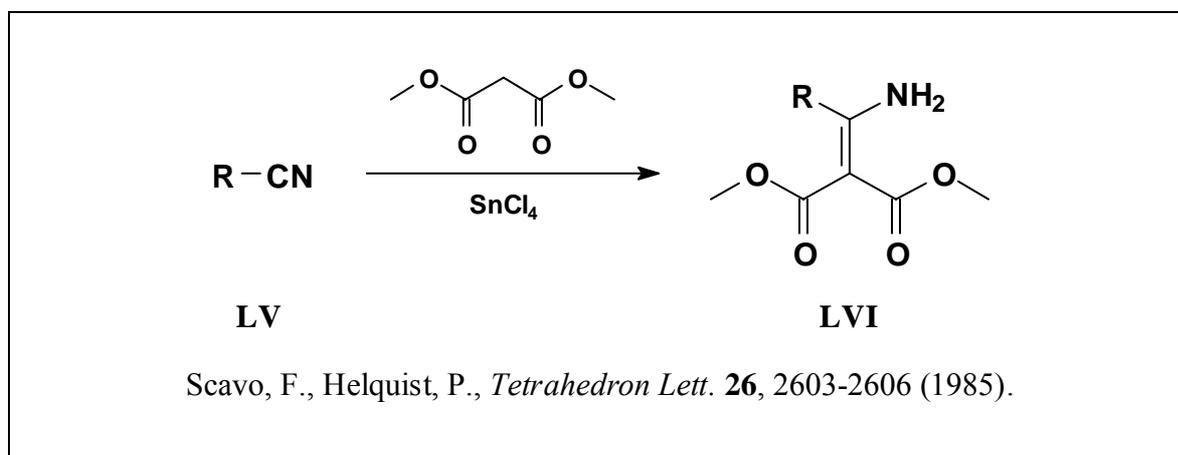
Offensichtlich ist die Reaktivität von Halogenen, welche acetalisch an einen Siebenring gebunden sind, gering. Dies könnte erklären, weshalb derartige nukleophile Substitutionen an Siebenringen in der Literatur bisher nicht beschrieben wurden. Im Gegensatz hierzu ist der Ersatz von acetalisch verknüpftem Brom an Piperazindionen^[97], Oxadiazinandionen^[98] und acyclischen Strukturen^[99] bekannt.

3.6 Umsetzung von 2-[(Cyanomethyl)sulfanyl]benzoesäuremethylester mit Zinn(IV)-chlorid

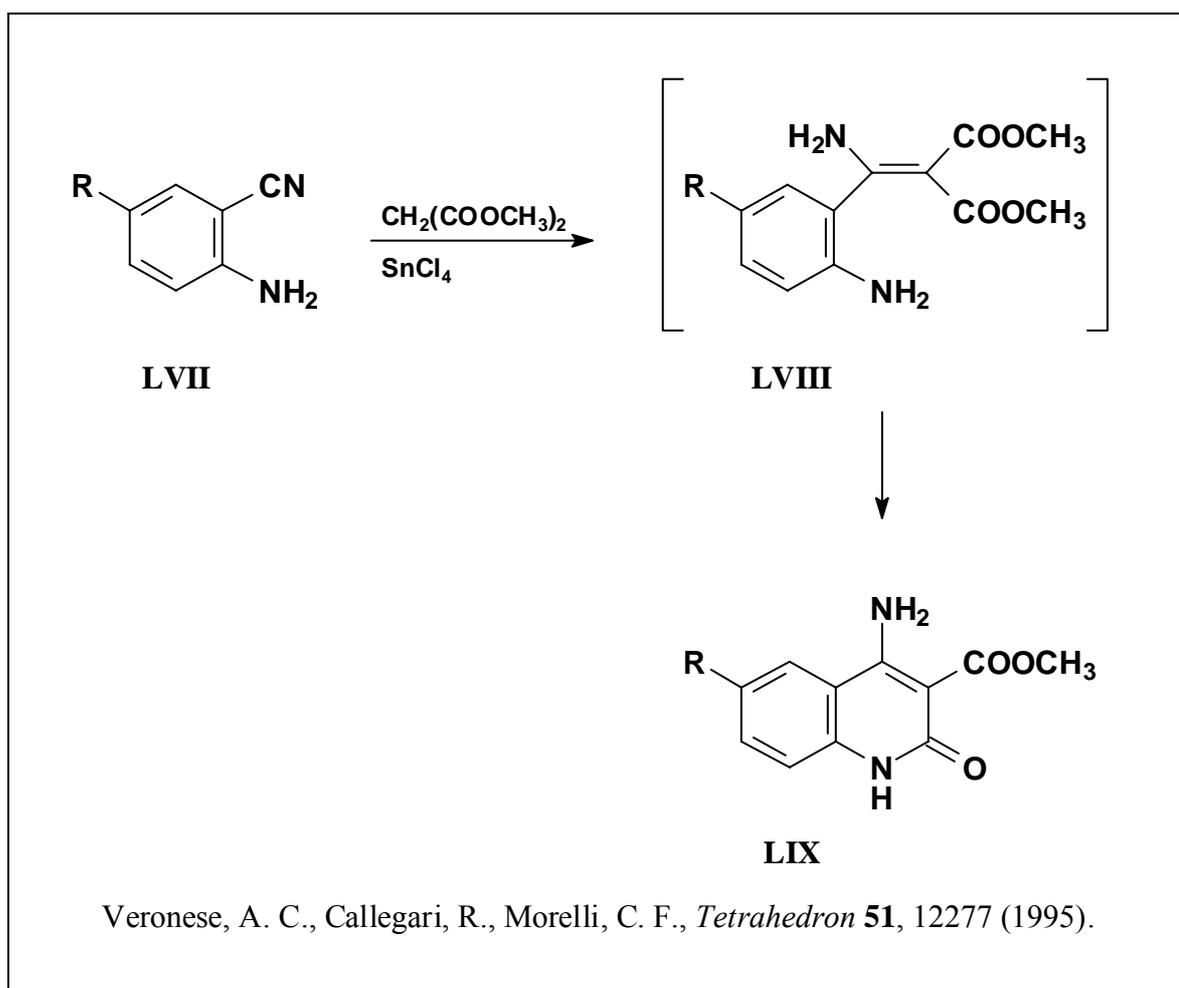
3.6.1 Einleitung und Literaturübersicht

Von dem Bestreben geleitet, die biologisch aktive Struktur **26** zu variieren, wurde nach interessanten Möglichkeiten gesucht.

Scavo und *Helquist* berichteten 1985 über Umsetzungen von Nitrilen mit Malonsäurediestern zu α,β -Dehydro- β -amino-carbonsäure-diestern **LVI**, welche sie durch eine Katalyse mit Zinn(IV)-chlorid erzielten^[100]. Die Addition von Malonaten an Nitrile war bereits davor bekannt, allerdings nur an Cyanogruppen möglich, die durch elektronenziehende Substituenten stark aktiviert sind. Diese Einschränkung kann durch die Anwesenheit der Lewis-Säure Zinn(IV)-chlorid aufgehoben werden, da es sowohl β -Dicarbonylverbindungen als auch Nitrile zu koordinieren vermag und dadurch deren Nukleophilie bzw. Elektrophilie erhöht^[101].



Veronese und *Mitarbeiter* nutzten diese Reaktion, um aus *o*-Aminobenzonitrilen **LVII** in einem Schritt 4-Aminochinolone **LIX** herzustellen^[101]. Als Zwischenstufe nahmen sie den entsprechenden β -Enamino-diester **LVIII** an, welcher durch eine neue C,C-Bindung zwischen der Cyanogruppe und der aktivierten Methylengruppe der β -Dicarbonylverbindung entstand. Das Intermediat ließ sich nicht isolieren, da es umgehend zum Heterocyclus weiterreagierte.

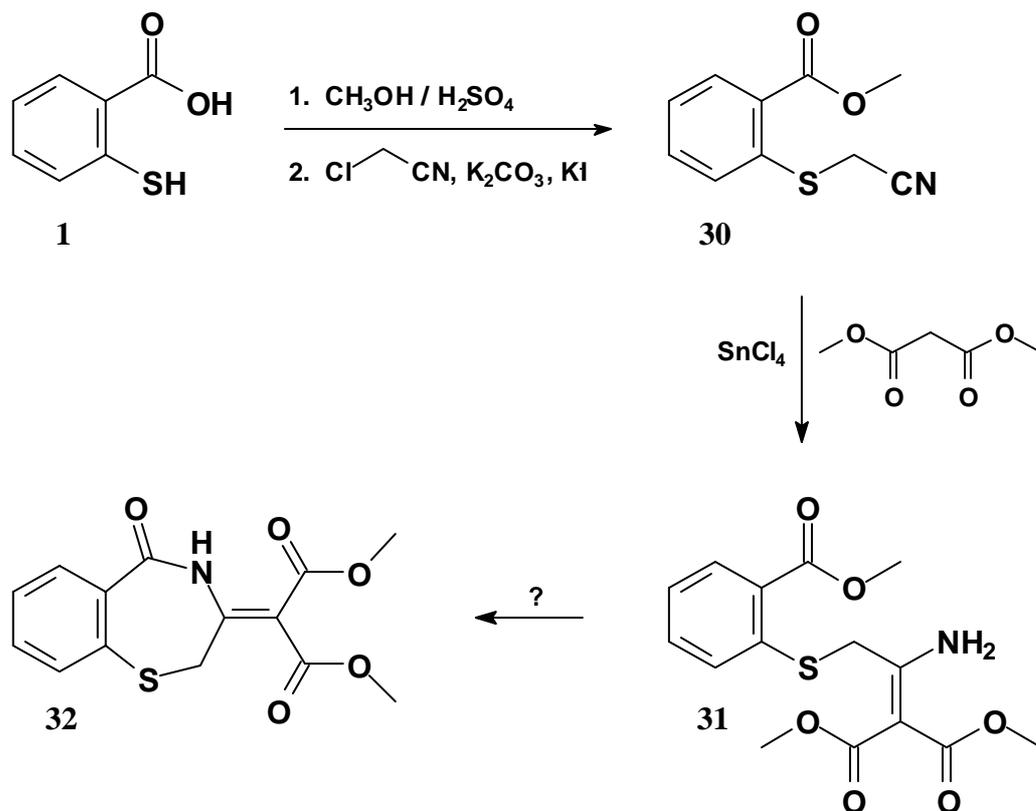


3.6.2 Syntheseplanung und Vorstufen

In Anlehnung an diese Arbeiten sollte Thiosalicylsäure mit einem geeigneten Nitril alkyliert werden, wobei anschließend die Addition von Malonsäure-diester geplant war. Da die Aufarbeitung des Additionsproduktes ein alkalisches Medium erfordert, sollte Thiosalicylsäure zunächst zu **30** verestert werden. Es blieb abzuwarten, ob sich das Enamino-triester-Addukt **31** isolieren lässt oder möglicherweise spontan zum siebengliedrigen Ring-system **32** cyclisiert.

Das Syntheseverfahren ist nachfolgend dargestellt:

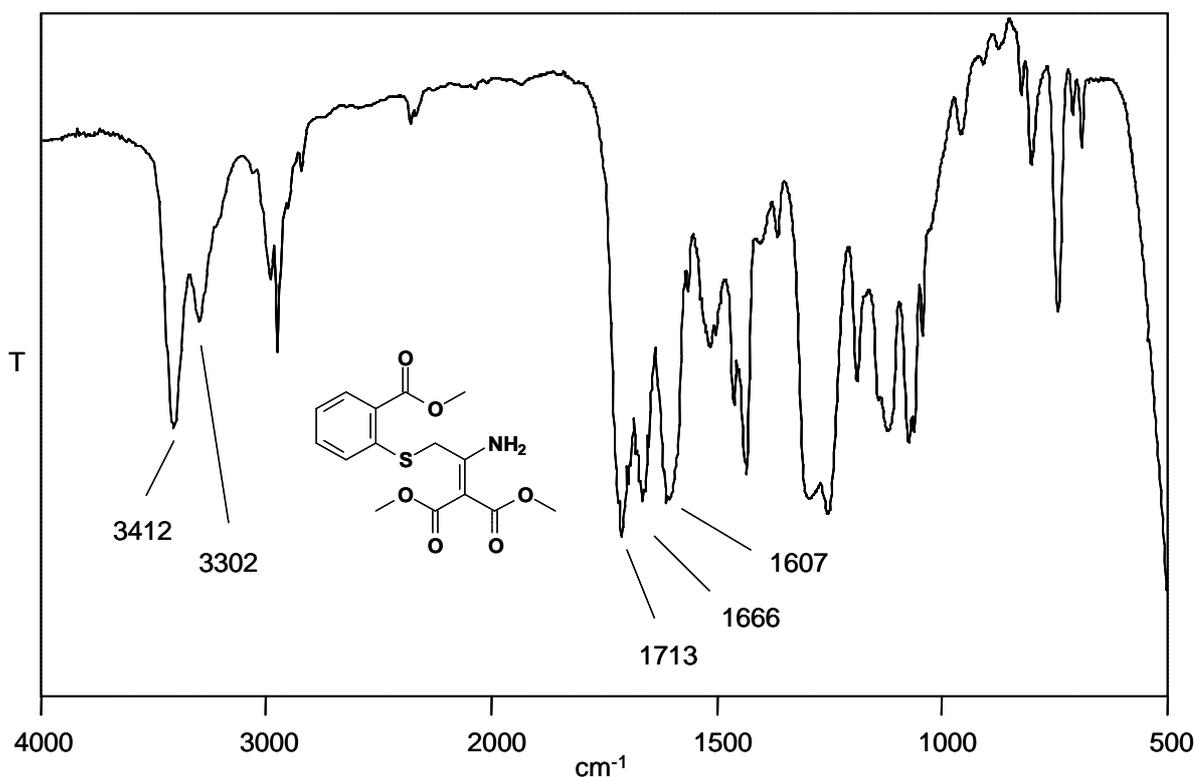
Schema 3-8:



Die Veresterung der Thiosalicylsäure erfolgte gemäß der Beschreibung in Abschnitt 2.11.1. Das Ester-thiol wurde extrahiert und sofort mit Chloracetonitril, in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Kaliumiodid, in Aceton alkyliert. Das erhaltene Nitril **30** wurde in Analogie zur Vorschrift von *Scavo* und *Helquist* mit Malonsäuredimethylester und der äquimolaren Menge Zinn(IV)-chlorid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung resultierte der Enamino-triester **31**.

3.6.3 Eigenschaften des (1-Amino-2-{{2-(methoxycarbonyl)phenyl}sulfanyl}ethyliden)malonsäuredimethylesters

Der Enamino-triester fiel als gelbes Öl an, welches nach mehrwöchiger Lagerung im Kühlschrank fest wurde. Es ließ sich allerdings nicht kristallin erhalten. Im Infrarot-Spektrum ist es durch zwei NH-Absorptionsbanden bei 3410 und 3300 cm^{-1} sowie drei Banden der Carbonylvalenzschwingungen bei 1710 , 1665 und 1610 cm^{-1} gekennzeichnet.

Abb. 3-9: IR-Spektrum (Film) von Verbindung **31**

3.6.4 Cyclisierungsversuche des (1-Amino-2-{[2-(methoxycarbonyl)phenyl]sulfanyl}ethyliden)malonsäuredimethylesters

Der Enamino-triester **31** besitzt eine vinyloge Urethan-Funktionalität und sollte durch geeignete Maßnahmen zum gewünschten Benzothiazepinon **32** cyclisiert werden.

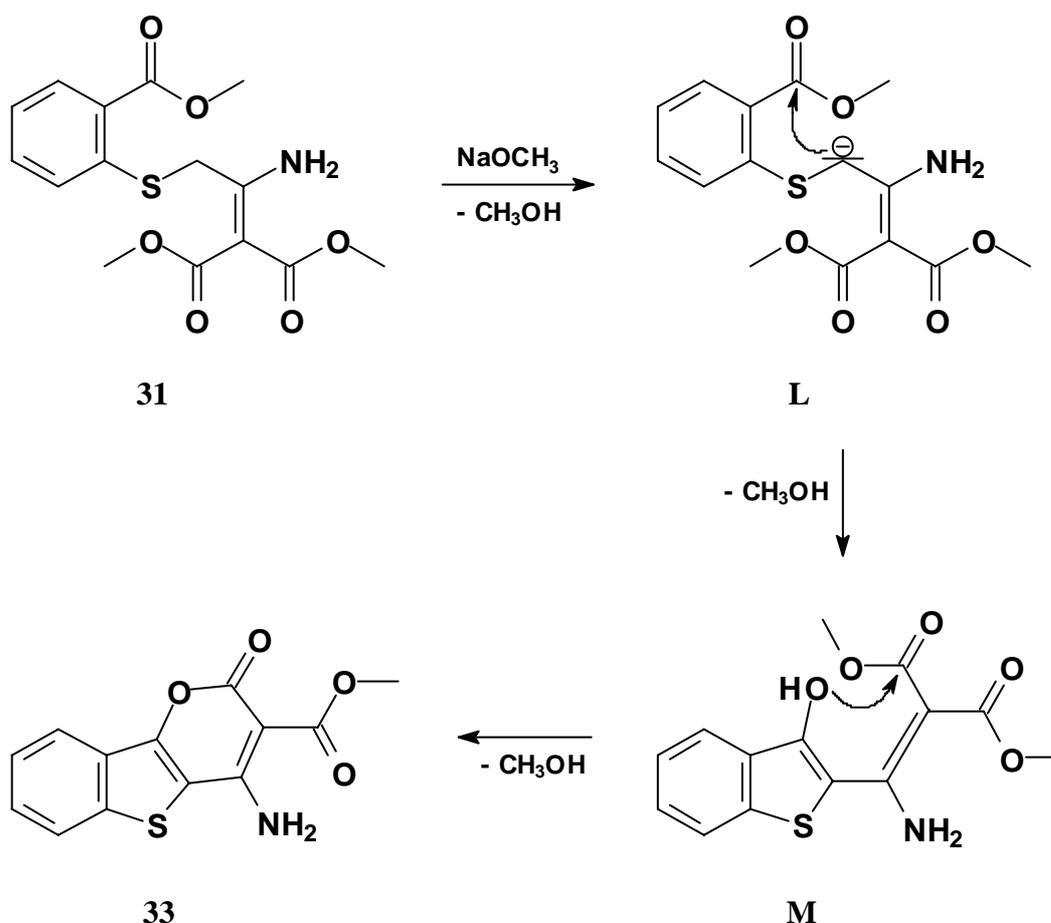
Das Erhitzen in wasserfreiem Toluol, mit der Möglichkeit entstehenden Methanol destillativ abzutrennen, erbrachte keine Umsetzung.

Durch den Einsatz von Basen sollte die Deprotonierung des vinylogen Urethans erfolgen und somit dessen Nukleophilie erhöht werden. Wurde die Verbindung **31** in siedendem Methanol mit Natriummethanolat behandelt, so ließ sich aus dem Verdampfungsrückstand mit Dichlormethan ein hellgrüner, amorpher Feststoff gewinnen.

Im IR-Spektrum finden sich für diese Substanz zwei NH-Valenzschwingungsbanden bei 3350 und 3190 cm^{-1} sowie zwei Carbonyl-Absorptionsbanden bei 1685 und 1620 cm^{-1} . Dies zeigte bereits, dass es sich nicht um den Heterocyclus **32** handeln konnte, da jener durch eine NH- und drei

Carbonylbanden charakterisiert sein müsste. Aufklärung über die Struktur brachten kernresonanzspektroskopische Untersuchungen (s. Abb. 3-10 und 3-11). Mit Hilfe dieser Methoden ließ sich das Reaktionsprodukt als das Benzothieno-pyran **33** identifizieren.

Schema 3-9:



Die Deprotonierung erfolgte nicht wie geplant am vinylogenen Urethan-Stickstoff, sondern an der Methylengruppe. Das resultierende Carbanion **L** greift nukleophil das Carboxylkohlenstoffatom des Benzoesäureesters an, und unter Austritt von Methanol entsteht das Benzothiophen-Intermediat **M**. Dieses stabilisiert sich umgehend unter Lactonisierung zu **33**.

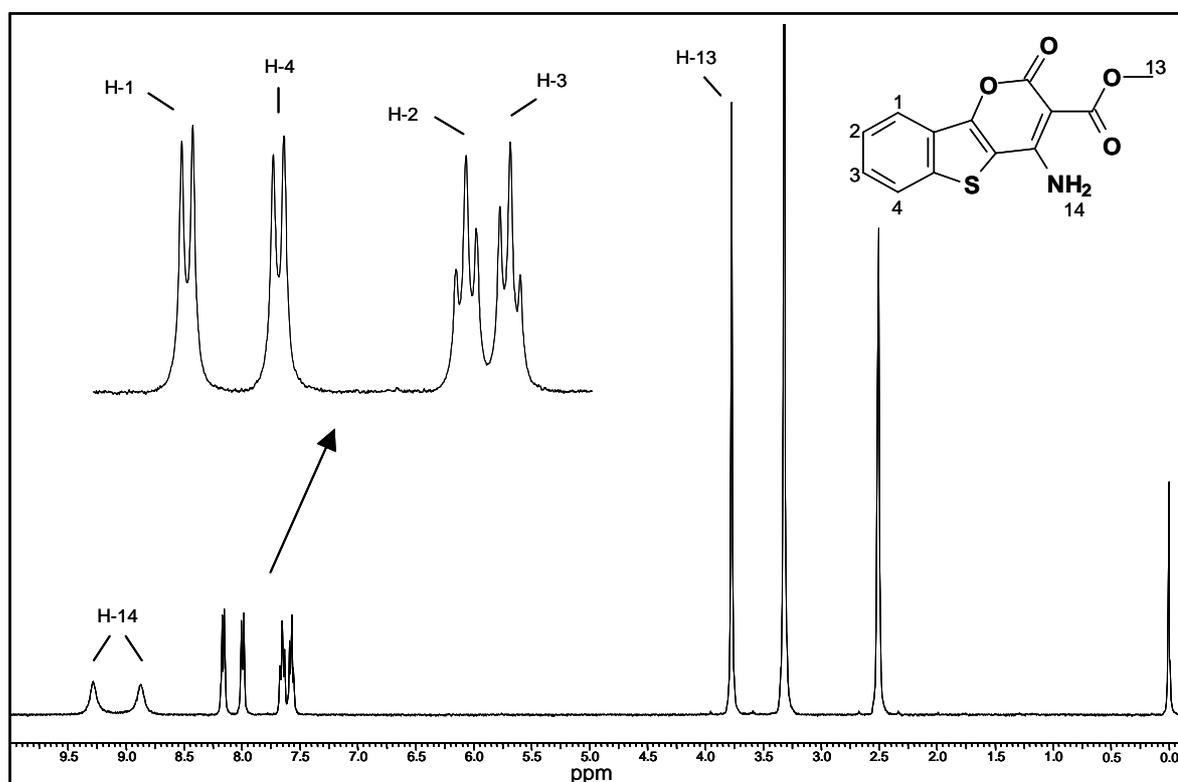
Die Entstehung der Verbindung **33** konnte auch unter Verwendung von 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en in wasserfreiem Dimethylformamid und Natriumhydrid in siedendem Toluol erzielt werden.

3.6.5 Eigenschaften des 4-Amino-2-oxo-2H-[1]benzothieno[3,2-b]pyran-3-carbonsäuremethylesters

Bei der Verbindung **33** handelt es sich um eine stabile, hellgrüne, amorphe Substanz mit einem Schmelzpunkt von 256,3 °C.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind sieben Signale sichtbar (s. Abb. 3-10). Die Estermethylgruppe liefert ein Singulett bei 3,77 ppm. Die aromatischen Protonen H-2 und H-3 erzeugen jeweils Dubletts von Dubletts, erscheinen allerdings als Signale mit nur drei Linien, da zwei aufgrund der ähnlichen Kopplungskonstanten zusammenfallen*. Die Zentren der Signale befinden sich bei 7,57 bzw. 7,65 ppm. Die Protonen H-1 und H-4 hingegen zeigen sich durch die Kopplung mit jeweils einem benachbarten Proton als Dublett und weisen chemische Verschiebungen von 7,99 und 8,16 ppm auf*. Die zwei breiten Singulett bei 8,87 und 9,28 ppm sind den Protonen der Amino-Gruppe zuzuordnen.

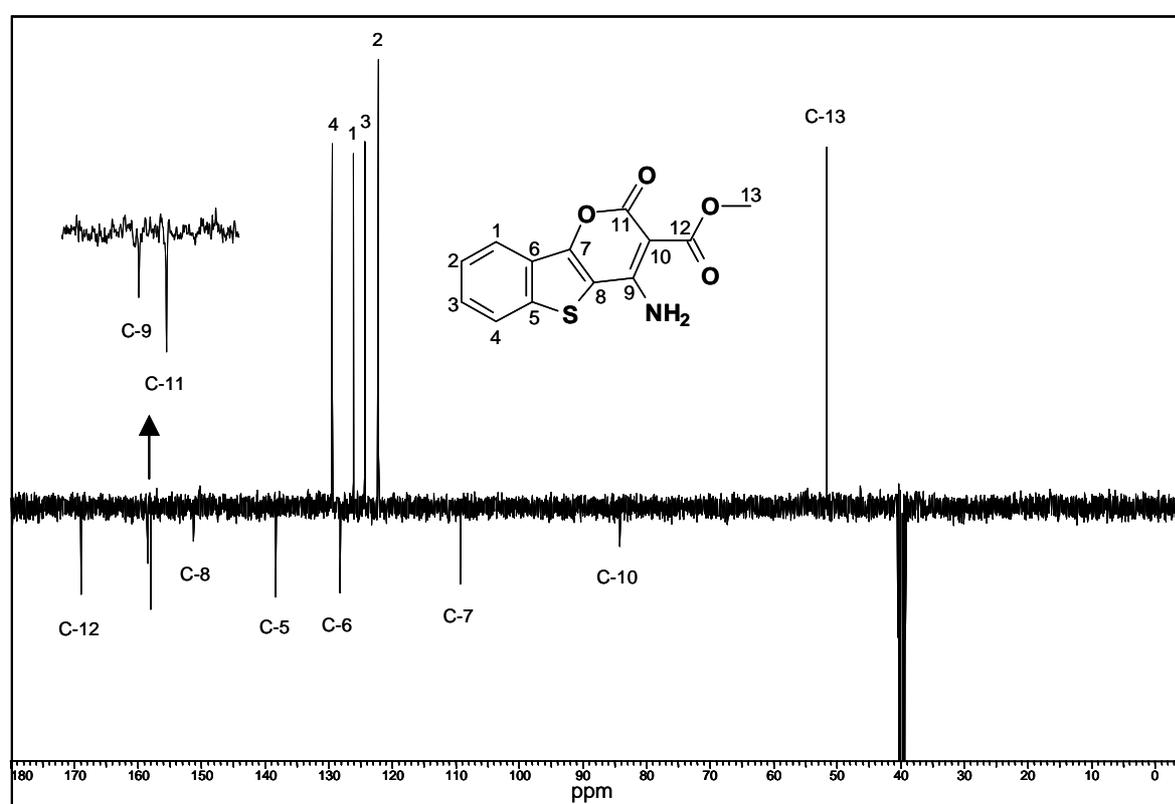
Abb. 3-10: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **33** (DMSO- d_6 , 400 MHz)



* Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels zweidimensionaler Kernresonanzspektren.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum besteht aus 13 Peaks (s. Abb. 3-11). Die Estermethylgruppe zeigt ein Resonanzsignal bei 51,70 ppm. Die quartären Kohlenstoffatome C-10 und C-7 erscheinen bei 84,26 und 109,37 ppm. Die tertiären aromatischen Kohlenstoffatome rufen Signale bei 122,23, 124,33, 126,14 und 129,49 ppm hervor. Vier quartäre aromatische Kohlenstoffatome erzeugen Signale bei den chemischen Verschiebungen von 128,26, 138,40, 151,34 und 158,49 ppm. C-11 des Lactons liefert bei 158,02 und C-12 des Esters bei 169,00 ppm ein Signal*.

Abb. 3-11: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **33** (DMSO- d_6 , 101 MHz)



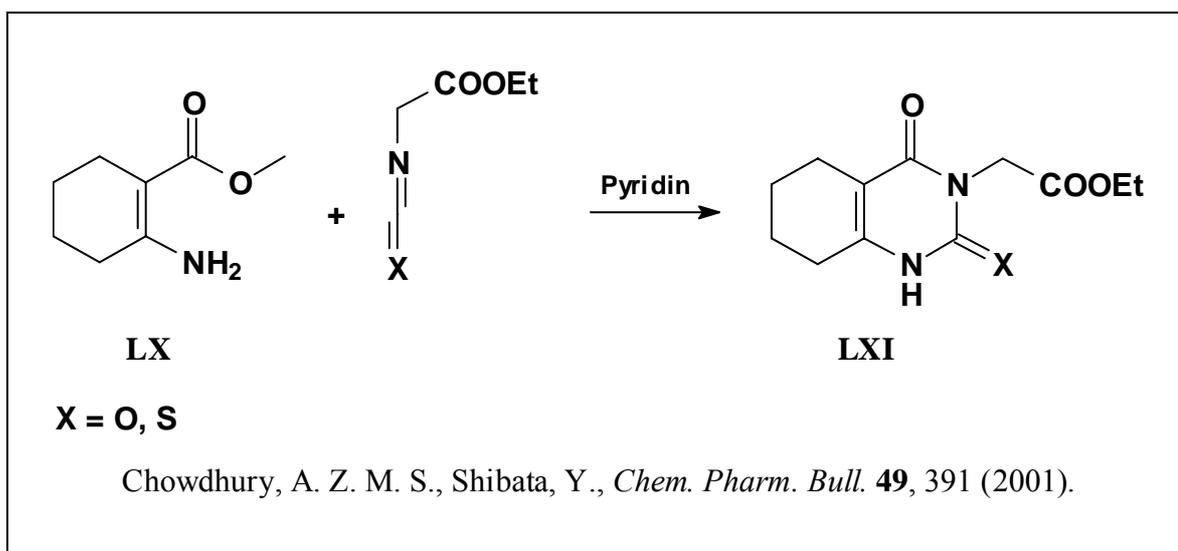
3.6.6 Reaktivitätsuntersuchungen von 4-Amino-2-oxo-2H-[1]benzothieno[3,2-b]pyran-3-carbonsäuremethylester

In der Literatur sind Reaktionen von Carbonsäureester-enamino-Strukturen, wie sie auch die Verbindung **33** darstellt, mit Heterokumulenen vielfach beschrieben. Umsetzungen dieser Art dienen zum Aufbau von Heterocyclen.

* Die Zuordnung der Signale erfolgte mittels zweidimensionaler Kernresonanzspektren.

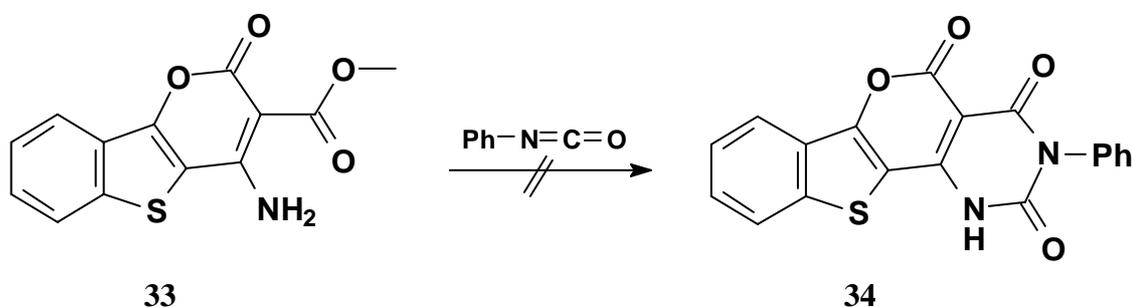
Dabei werden sowohl aromatische^[102, 103] als auch aliphatische Strukturen^[104-106] mit Isocyanaten umgesetzt, wobei sich Pyrimidin-2,4-dione bilden.

Beispielhaft hierfür sei eine Variante dieser Reaktion von *Chowdhury* und *Shibata* dargestellt. Sie versetzten den β -Amino-ester **LX** mit Ethylisocyanatoacetat und -thioisocyanatoacetat in siedendem Pyridin zu den Verbindungen **LXI**^[106]:



Für eigene Umsetzungen kamen Verbindung **33** und Phenylisocyanat zum Einsatz. Die Reaktionen wurden in unterschiedlichen Lösungsmitteln (THF, DMF und Toluol) mit Natriumhydrid oder Pyridin, bei Raumtemperatur oder unter Erhitzen durchgeführt, erbrachten allerdings in keinem Fall den Tetracyclus **34**.

Schema 3-10:



4 Experimenteller Teil

4.1 Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden

Schmelzpunkte

Schmelzpunktapparatur nach Linström (unkorrigiert), Mettler FP 62 (für klarschmelzende Verbindungen mit Schmelzpunkt < 300 °C)

IR-Spektren

Shimadzu FTIR 8300,

Vermessen als KBr-Pressling oder als Film auf NaCl-Fenster

¹H-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz),

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm,

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),

Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration,

Nachweis von NH-/OH-Protonen durch Austausch mit D₂O,

Abkürzungen der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett

Angabe der Beträge der Kopplungskonstanten J in Hz, für Spin-Spin-Systeme höherer Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze

¹³C-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100,6 MHz),

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm,

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),

Es wurden breitbandenkoppelte und DEPT-Spektren aufgenommen.

Massenspektrum

Massenspektrometer: Finnigan MAT 311A,

Quelle: 250 °C, Elektronenbeschleunigung: 70 eV

Elementaranalyse

C,H,N,S: Carlo Erba EA 1108, CHNS-O

Cl: Bestimmung durch argentometrische Titration gegen Methylrot nach Verbrennung in der Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger

F: Photometrische Bestimmung als blaugefärbter Chelatkomplex aus Lanthan, Fluorid und Alizarin-3-methylamin-*N,N*-diacetat nach Schöniger Aufschluss in der Mikroverbrennungsapparatur und Wasserdampfdestillation

Dünnschichtchromatographie (DC)

DC-Mikroarten Polygram SIL G/UV₂₅₄, Firma Macherey-Nagel, Düren, Schichtdicke: 0,25 mm

Die Chromatographie wurde über eine Laufstrecke von 7,5 - 8 cm mit Kammersättigung durchgeführt.

Säulenchromatographie

Kieselgel ICN Silica 100-200, aktiv 60Å

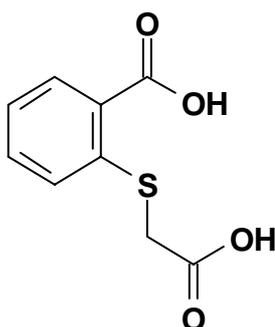
Trockenmittel für organische Phasen

Wasserfreies Magnesiumsulfat

4.2 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 2

4.2.1 Darstellung von 2-[[2-Amino-2-oxoethyl]sulfanyl]benzoesäuren 3A (Abschnitt 2.3.1)

2-[(Carboxymethyl)sulfanyl]-benzoesäure 2



30 mmol Thiosalicylsäure werden in 20 mL Tetrahydrofuran suspendiert und mit 60 mmol Diisopropyl-ethylamin versetzt. Unter Eiskühlung und Rühren werden 30 mmol Bromessigsäure-trimethylsilylester über einen Tropftrichter sukzessive hinzugefügt. Die gelbe Lösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der ölige Rückstand wird mit 30 mL 2*N*-HCl und 70 mL Wasser verrührt. Nach Absaugen des Niederschlages und Waschen mit Wasser und Diethylether erhält man die Dicarbonsäure **2**.

Diese wurde für die weiteren Reaktionen ohne zusätzliche Reinigung eingesetzt. Für analytische Zwecke wurde die Substanz aus Ethylacetat umkristallisiert.

Aus 3,55 g Thiosalicylsäure **1**

Ausbeute: 83 % (4,03 g), weiß, kristallin

Smp.: 213,2 °C

IR: 1711 cm⁻¹ und 1672 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,81 (s, 2H, CH₂); 7,21-7,91 (m, 4H, arom.); 12,96 (s, 2H, COOH)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

34,38 (CH₂); 124,49, 125,74, 131,34, 132,78 (4C tert.,
aromat.); 128,12, 140,71 (2C quart., aromat.); 167,75, 171,04
(2C, C=O)

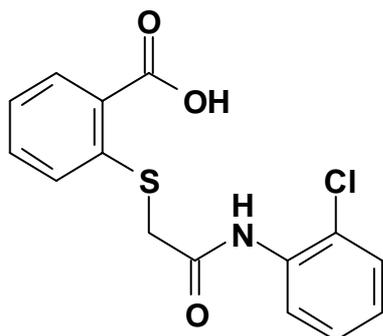
C₉H₈O₄S [212,22]

Ber. [%]: C 50,94 H 3,80 S 15,11

Gef. [%]: C 50,91 H 4,09 S 14,95

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 1:

3 mmol 2-[(Carboxymethyl)sulfanyl]-benzoesäure werden in 3 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 3,15 mmol DCC in Ethylacetat versetzt. Nach 15 Minuten wird der aus der Lösung ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abgesaugt und mit etwas THF nachgewaschen. Zum Filtrat werden 3 mmol des Anilins gegeben und bei Raumtemperatur gerührt bis sich im IR-Spektrum die Banden des intermediär vorhandenen Anhydrides (bei 1780 und 1740 cm⁻¹) zugunsten des gebildeten Anilids (bei 1680, 1660 und 1520 cm⁻¹) verschoben haben. Nach erfolgter Reaktion wird das Lösungsmittel schonend entfernt und der Feststoff in Diethylether suspendiert, abgesaugt und mit Diethylether gewaschen oder das Öl im Kühlschrank kristallisiert und wie beschrieben behandelt.

2-({2-[(2-Chlorphenyl)amino]-2-oxoethyl}sulfanyl)benzoesäure **3Aa***

Aus 2,12 g 2-[(Carboxymethyl)sulfanyl]-benzoesäure **2** nach **AAV 1**

Ausbeute: 62 % (2,00 g), weißes, amorphes Pulver

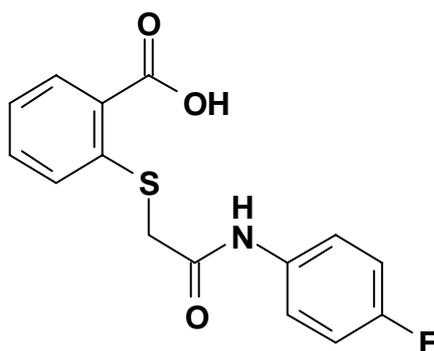
IR: 3267 cm^{-1} (NH), 1684 cm^{-1} , 1661 cm^{-1} und 1528 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,99 (s, 2H, CH_2); 7,17-7,92 (m, 8H, arom.); 9,81 (s, 1H, NH); 13,07 (s, 1H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

35,86 (CH_2); 124,25, 125,36, 125,66, 126,27, 127,41, 129,38, 130,88, 132,33 (8C tert., arom.); 125,92, 127,94, 134,45, 140,17 (4C quart., arom.); 167,20, 167,33 (C=O)

2-({2-[(4-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}sulfanyl)benzoesäure **3Ab***

Aus 430 mg 2-[(Carboxymethyl)sulfanyl]-benzoesäure **2** nach **AAV 1**

Ausbeute: 57 % (350 mg), weißes, amorphes Pulver

* Die Verbindungen konnten auf Grund der Verunreinigung mit Dicyclohexylharnstoff nicht analysenrein gewonnen werden.

IR: 3281 cm⁻¹ (NH), 1680 cm⁻¹, 1655 cm⁻¹ und 1508 cm⁻¹ (C=O)

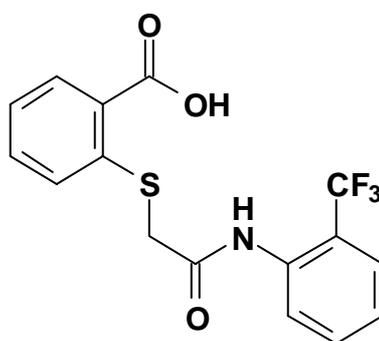
¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,99 (s, 2H, CH₂); 7,17-7,92 (m, 8H, arom.); 9,81 (s, 1H, NH); 13,07 (s, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

36,48 (CH₂); 115,14, 115,36, 120,82, 120,90, 124,16, 125,60, 130,86, 132,33 (8C tert., arom.); 127,81, 135,19, 140,47 (3C quart., arom.); 158,02 (d, C⁴ quart., arom., $J_{C,F} = 240,4$ Hz); 166,67, 167,34 (2C, C=O)

2-[(2-Oxo-2-{[2-(trifluormethyl)phenyl]amino}ethyl)sulfanyl]benzoesäure
3Ac*



Aus 210 mg 2-[(Carboxymethyl)sulfanyl]-benzoesäure **2** nach **AAV 1****

Ausbeute: 37 % (130 mg), weißes, amorphes Pulver

IR: 3260 cm⁻¹ (NH), 1686 cm⁻¹, 1655 cm⁻¹ und 1526 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

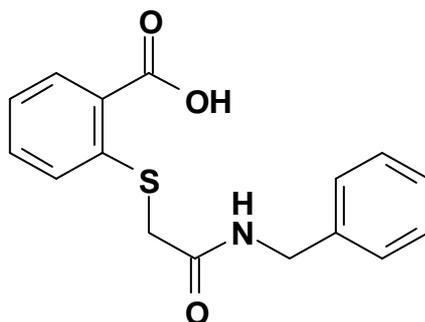
3,94 (s, 2H, CH₂); 7,22-7,92 (m, 8H, arom.); 9,84 (s, 1H, NH); 13,08 (s, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

36,05 (CH₂); 124,63, 125,95, 126,63, 126,68, 127,03, 129,59, 131,33, 132,72, 133,43 (8C tert., arom., CF₃); 124,57, 128,28, 135,41, 140,72 (4C quart., arom.); 167,77, 168,26 (2C, C=O)

* Die Verbindungen konnten auf Grund der Verunreinigung mit Dicyclohexylharnstoff nicht analysenrein gewonnen werden.

** Die Dicarbonsäure **2** wurde unter Erhitzen in Acetonitril gelöst und mit DCC, gelöst in Acetonitril, vereinigt, da die Ausbeuten mit THF bedeutend geringer (2-3 %) waren.

2-{[2-(Benzylamino)-2-oxoethyl]sulfanyl}benzoesäure, **3Ad**

Aus 1,02 g 2-[(Carboxymethyl)sulfanyl]-benzoesäure **2** nach **AAV 1**

Ausbeute: 62 % (0,90 g), weißes, amorphes Pulver

Smp.: 164,4 °C

IR: 3327 cm⁻¹ (NH); 1688 cm⁻¹, 1645 cm⁻¹ und 1520 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,68 (s, 2H, S-CH₂); 4,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, Ph-CH₂); 7,17-7,84 (m, 9H, arom.); 8,79 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

35,63 (S-CH₂); 42,27 (Ph-CH₂); 124,00, 125,63, 126,62, 127,00, 128,09, 130,50, 131,43 (9C tert., arom.); 134,61, 139,09, 139,75 (3C quart., arom.); 167,92, 167,98 (2C, C=O)

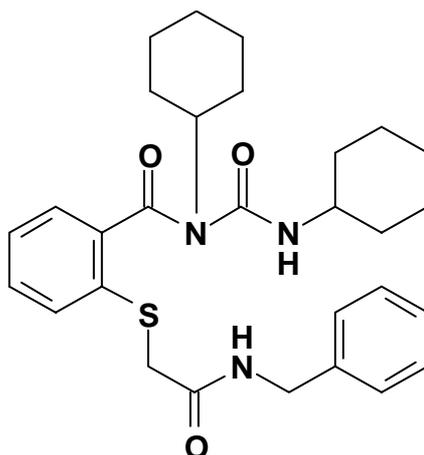
C₁₆H₁₅NO₃S [301,36]

Ber. [%]: C 63,77 H 5,02 N 4,65 S 10,64

Gef. [%]: C 64,10 H 5,30 N 5,07 S 10,01

4.2.2 Cyclisierungsprodukte mit Dicyclohexylcarbodiimid (Abschnitt 2.4.1)

N-Cyclohexyl-*N'*-[(cyclohexylamino)carbonyl]-2-{[2-(benzylamino)-2-oxoethyl]sulfanyl}benzamid **6**



Smp.: 111,2 °C

IR: 3306 cm⁻¹ (NH); 1703 cm⁻¹, 1652 cm⁻¹ und 1641 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

0,83-1,92 (m, 20H, 10 CH₂); 3,03-3,09 (m, 1H, NH-CH); 3,77 (s, 2H, S-CH₂); 4,02-4,08 (m, 1H, N-CH); 4,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, Ph-CH₂); 7,11-7,49 (m, 9H, arom.); 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, NH); 8,58 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

24,22, 24,74, 25,10, 25,35, 30,15, 31,08 (10 CH₂); 36,54 (S-CH₂); 42,33 (Ph-CH₂); 49,18 (NH-CH); 53,76 (N-CH); 125,48, 126,48, 126,61, 126,84, 128,06, 128,96, 129,57 (9C, tert., arom.); 133,46, 137,41, 138,85 (3C, quart., arom.); 152,53 (Harnstoff-C=O); 166,35 (Amid-C=O); 167,75 (Acylharnstoff-C=O)

C₂₉H₃₇N₃O₃S

[507,69]

Ber. [%]: C 68,61

H 7,35

N 8,28

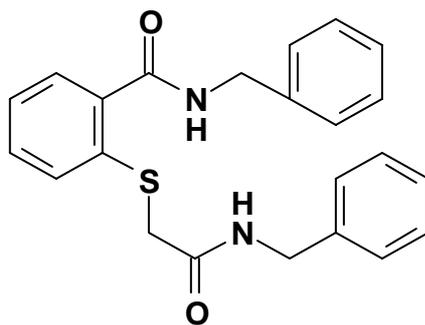
S 6,31

Gef. [%]: C 67,99

H 7,42

N 8,02

S 6,54

N-Benzyl-2- {[2-(benzylamino)-2-oxoethyl]sulfanyl}benzamid 7

Smp.: 171,5 °C

IR: 3325 cm⁻¹, 3269 cm⁻¹ (NH); 1647 cm⁻¹, 1630 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,70 (s, 2H, S-CH₂); 4,27 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, Ph-CH₂); 4,45 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, Ph-CH₂); 7,16-7,51 (m, 14H, arom.); 8,68 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, NH); 8,94 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

36,95 (S-CH₂); 42,75 (Ph-CH₂); 42,80 (Ph-CH₂); 125,62, 127,10, 127,13, 127,50, 127,53, 128,07, 128,32, 128,60, 128,62, 130,52 (14C, tert., arom.); 135,91, 136,47, 139,43, 139,70 (4C, quart., arom.); 168,03, 168,44 (2C, C=O)

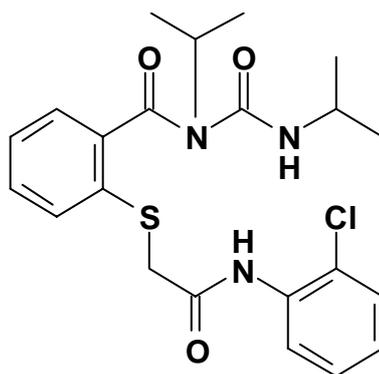
C₂₃H₂₂N₂O₂S [390,50]

Ber. [%]: C 70,74 H 5,68 N 7,17 S 8,21

Gef. [%]: C 70,64 H 6,17 N 7,35 S 8,15

4.2.3 Cyclisierungsprodukte mit weiteren Aktivierungsreagenzien (Abschnitt 2.4.2)

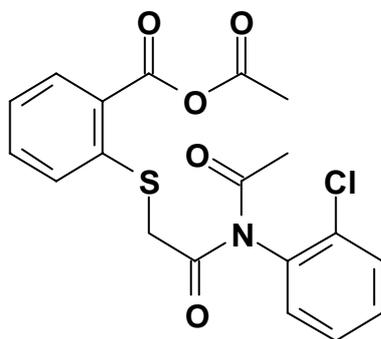
N-Isopropyl-*N'*-[(isopropylamino)carbonyl]-2- {[2-(benzylamino)-2-oxoethyl]sulfanyl}benzamid **8**



IR: 3323 cm^{-1} (NH); 1686 cm^{-1} , 1647 cm^{-1} und 1638 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

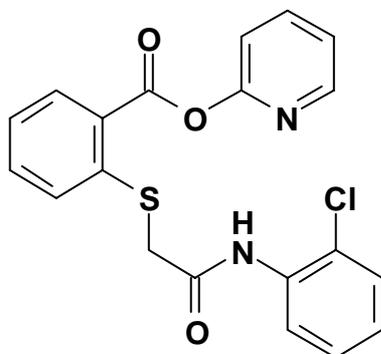
0,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H, CH_3); 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H, CH_3);
3,40-3,52 (m, 1H, NH-CH); 3,98 (s, 2H, CH_2); 4,33-4,43 (m,
1H, N-CH); 7,17-7,59 (m, 8H, arom.); 7,66 (d, $J = 7,7$ Hz,
1H, NH); 9,76 (s, 1H, Ph-NH)

2-({2-[Acetyl(2-chlorphenyl)amino]-2-oxoethyl}sulfanyl)benzoesäure-
essigsäureanhydrid **9**

IR: 1774 cm⁻¹, 1734 cm⁻¹ und 1680 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,30 (s, 3H, CH₃); 2,47 (s, 3H, CH₃); 3,32 (s, 2H, CH₂);
7,47-8,02 (m, 8H, arom.)

Pyridin-2-yl-2-({2-[(2-chlorphenyl)amino]-2-oxoethyl}sulfanyl)benzoe-
säureester **10**

IR: 3327 cm⁻¹ (NH); 1732 cm⁻¹, 1660 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,08 (s, 2H, CH₂); 7,17-8,46 (m, 12H, arom.); 9,86 (s, 1H,
NH);

4.2.4 Darstellung von 2,2'-Disulfandiylbis-benzamiden **12** (Abschnitt 2.8.1)

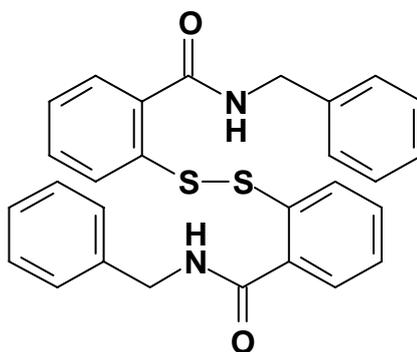
Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 2**:

5 mmol 2,2'-Dithiodibenzoesäure werden mit einem 10-fachem Überschuss an Thionylchlorid drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Thionylchlorid wird unter vermindertem Druck entfernt und das Dithiodibenzoesäuredichlorid in 10 mL abs. THF aufgenommen. Diese Lösung wird unter Eiskühlung und Rühren in eine Lösung des Amins (20 mmol) in 30 mL abs. Dichlormethan eingetragen. Der Ansatz wird für etwa 1 Stunde unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt.

Die währenddessen ausgefallenen Amide werden abgesaugt und einmal mit 0,5 N-HCl und zweimal mit Wasser gewaschen. Anschließend wird der Niederschlag mit Dichlormethan, Petrolether und nochmals Dichlormethan gewaschen und getrocknet. Nach diesem Waschvorgang erhält man das Disulfandiylbis-benzamid bereinigt um das verwendete Amin.

Die 2,2'-Disulfandiylbis-benzamide wurden ohne weitere Reinigungsschritte für die folgenden Umsetzungen verwendet.

2,2'-Disulfandiylbis-(*N*-benzylbenzamid) **12a**



Aus 12,4 g Dithiodibenzoesäure **11** nach **AAV 2**

Ausbeute: 73% (14,2 g), weiß-beiges, amorphes Pulver

IR: 3298 cm⁻¹ (NH); 1636 cm⁻¹ und 1533 cm⁻¹ (C=O)

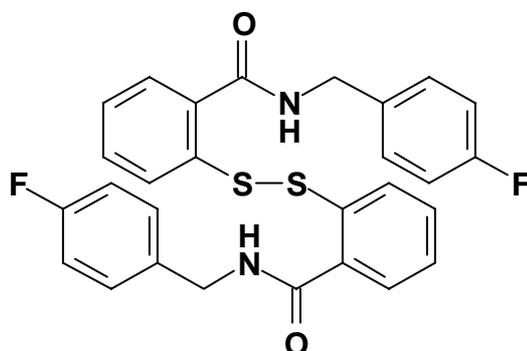
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

4,51 (d, $J = 5,8$ Hz, 4H, CH_2); 7,24-7,72 (m, 18H, arom.);
9,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

42,54 (CH_2); 125,69, 125,91, 126,75, 127,15, 127,86, 128,22,
131,07 (18C tert., arom.); 133,61, 136,75, 139,18 (6C quart.,
arom.); 166,81 (C=O)

2,2'-Disulfandiylbis-(*N*-(4-fluorbenzyl)benzamid) **12b**



Aus 3,18 g Dithiodibenzoessäure **11** nach **AAV 2**

Ausbeute: 75 % (4,06 g), weißes, amorphes Pulver

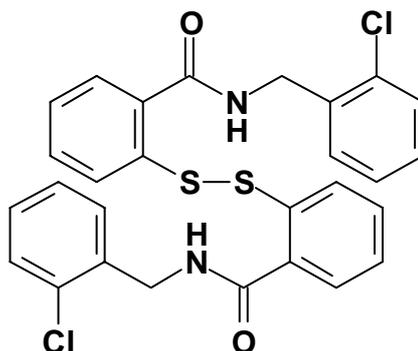
IR: 3285 cm^{-1} (NH); 1628 cm^{-1} und 1517 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

4,48 (d, $J = 5,9$ Hz, 4H, CH_2); 7,15-7,72 (m, 16H, arom.);
9,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

41,88 (CH_2); 114,83, 115,05, 125,72, 125,93, 127,89, 129,15,
129,24, 131,11 (16C tert., arom.); 133,51, 135,40, 136,75
(6C quart., arom.); 161,13 (d, C^4 quart., arom.,
 $J_{\text{C,F}} = 242,1$ Hz); 166,81 (C=O)

2,2'-Disulfandiylbis-(N-(2-chlorbenzyl)benzamid) 12c

Aus 9,45g Dithiodibenzoessäure **11** nach **AAV 2**

Ausbeute: 89 % (14,8 g), weiß-beiges, amorphes Pulver

IR: 3315 cm^{-1} (NH); 1632 cm^{-1} und 1541 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

4,57 (d, $J = 5,9$ Hz, 4H, CH_2); 7,30-7,77 (m, 16H, arom.);

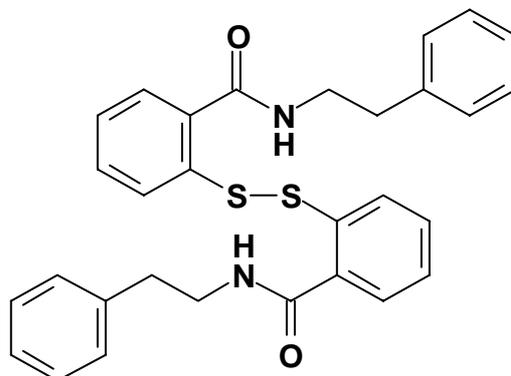
9,20 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

40,55 (CH_2); 125,73, 125,98, 127,10, 128,04, 128,62, 128,72,

129,09, 131,21 (16C tert., arom.); 131,99, 133,37, 135,91,

136,80 (8C quart., arom.); 167,00 (C=O)

2,2'-Disulfandiylbis-(N-(2-phenylethyl)benzamid) 12d

Aus 5,7 g Dithiodibenzoessäure **11** nach **AAV 2**

Ausbeute: 65% (6,2 g), weiß-beiges, amorphes Pulver

IR: 3285 cm^{-1} (NH); 1630 cm^{-1} und 1541 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

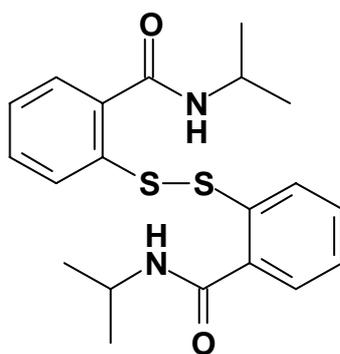
(3 Signale sind Bestandteil eines $\text{A}_2\text{M}_2\text{X}$ -Systems)

2,89 (t, $J_{\text{AM}} = 7,3$ Hz, 4H, Ph- CH_2); 3,52 (dt, $J_{\text{AM}} = 7,3$ Hz, $J_{\text{AX}} = 5,5$ Hz, 4H, NH- CH_2); 7,19-7,63 (m, 18H, arom.); 8,70 (t, $J_{\text{AX}} = 5,5$ Hz, 2H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

34,81 (Ph- CH_2); 40,68 (NH- CH_2); 125,52, 125,80, 126,03, 127,74, 128,23, 128,61, 130,89 (18C tert., arom.); 133,83, 136,55, 139,28 (6C quart., arom.); 166,73 (C=O)

2,2'-Disulfandiylbis-(*N*-isopropylbenzamid) 12e



Aus 3,06 g Dithiodibenzoesäure **11** nach **AAV 2**

Ausbeute: 62 % (2,40 g), weiß-beiges, amorphes Pulver

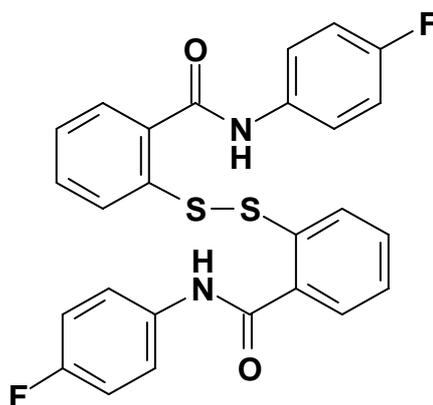
IR: 3281 cm^{-1} (NH); 1618 cm^{-1} und 1545 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

1,19 (2, $J = 6,4$ Hz, 12H, CH_3); 4,04-4,12 (m, 2H, CH); 7,27-7,64 (m, 8H, arom.); 8,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

22,61 (CH_3); 41,50 (CH); 126,16, 126,27, 128,25, 131,19 (8C tert., arom.); 134,85, 136,88 (4C quart., arom.); 166,35 (2C, C=O)

2,2'-Disulfandiylbis-(N-(4-fluorphenyl)benzamid) 12f

Aus 2,6 g Dithiodibenzoessäure **11** nach **AAV 2**

Ausbeute: 92 % (3,4 g), weiß-beiges, amorphes Pulver

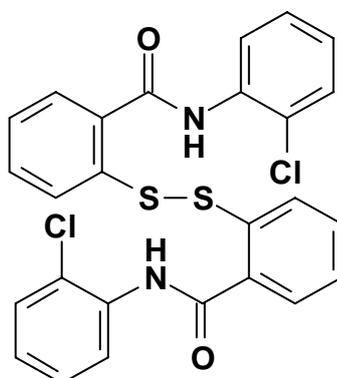
IR: 3280 cm^{-1} (NH); 1653 cm^{-1} und 1512 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

7,20-7,80 (m, 16H, arom.); 10,64 (s, 2H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

115,59, 115,81, 116,73, 116,96, 122,28, 122,36, 124,94,
125,03, 126,62, 126,73, 128,86 (16C tert., arom.); 131,86,
134,79, 136,83 (6C quart., arom.); 161,14 (d, 2C⁴ quart.,
aromat., $J_{\text{C,F}} = 230,4$ Hz); 165,94 (2C, C=O)

2,2'-Disulfandiylbis-(N-(2-chlorphenyl)benzamid) 12g

Aus 1,6 g Dithiodibenzoessäure **11** nach **AAV 2**

Ausbeute: 90 % (2,36 g), weiß-beiges, amorphes Pulver

IR: 3412 cm^{-1} (NH); 1668 cm^{-1} und 1526 cm^{-1} (C=O)

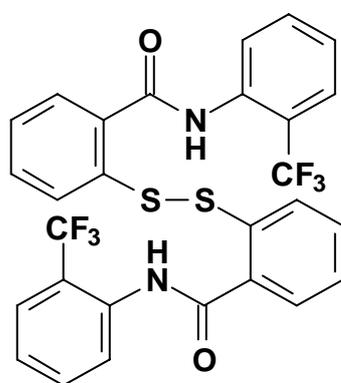
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

6,81-7,88 (m, 16H, arom.); 10,35 (s, 2H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

126,19, 127,45, 127,81, 128,28, 128,51, 129,32, 129,56,
131,61 (16C tert., arom.); 129,37, 133,29, 134,54, 137,04
(8C quart., arom.); 165,84 (2C, C=O)

2,2'-Disulfandiylbis-(*N*-(2-trifluormethylphenyl)benzamid) **12h**



Aus 1,7 g Dithiodibenzoesäure **11** nach **AAV 2**

Ausbeute: 86 % (2,83 g), weiß-beiges, amorphes Pulver

IR: 3279 cm^{-1} (NH); 1647 cm^{-1} und 1528 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

6,63-7,84 (m, 16H, arom.); 10,44 (s, 2H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

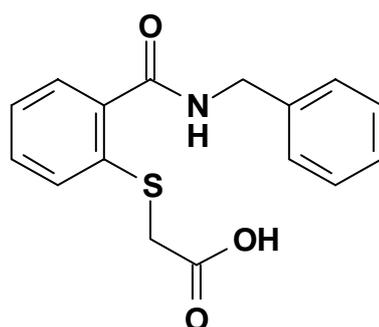
115,32, 116,81, 126,00, 126,18, 127,63, 128,30, 131,10,
131,58 (16C tert., arom.); 126,49 (CF_3); 124,88, 133,72,
135,11, 137,05 (8C quart., arom.); 166,73 (2C, C=O)

4.2.5 Darstellung von ({2-[(Amino)carbonyl]phenyl}sulfanyl)essigsäuren 3B (Abschnitt 2.8.2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 3:

1 mmol des Disulfandiylbis-benzamides wird in 15 mL abs. Ethanol suspendiert und unter Rühren und Stickstoff-Begasung mit insgesamt 5 mmol NaBH₄ in kleinen Portionen versetzt und bei Raumtemperatur gerührt bis das Disulfid per Dünnschichtchromatogramm* nicht mehr nachweisbar ist. Unter Eiskühlung und Rühren werden 2,3 mmol Bromessigsäuretrimethylsilylester hinzugefügt und der Ansatz eine Stunde unter Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ethanol unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit 6 mL 2 N-HCl und 10 mL Wasser versetzt und viermal mit 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die Kristallisation erfolgt aus Dichlormethan / Petrolether im Kühlschrank. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute liegt bei 40 - 75 %.

({2-[(Benzylamino)carbonyl]phenyl}sulfanyl)essigsäure 3Ba



Aus 530 mg Disulfandiylbis-benzamid **12a** nach **AAV 3**

Ausbeute: 40 % (270 mg), weißes, amorphes Pulver

Smp.: 138,8 °C

IR: 3377 cm⁻¹ (NH); 1728 cm⁻¹, 1618 cm⁻¹ und 1541 cm⁻¹ (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,77 (s, 2H, S-CH₂); 4,45 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, Ph-CH₂); 7,22-7,48 (m, 9H, arom.); 8,91 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H, NH); 12,77 (s, 1H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

35,00 (S-CH₂); 42,34 (Ph-CH₂); 125,02, 126,62, 127,08, 127,34, 127,59, 128,15, 130,09 (9C tert., arom.); 135,34, 135,86, 139,27 (3C quart., arom.); 167,44 (C=O); 170,65 (COOH)

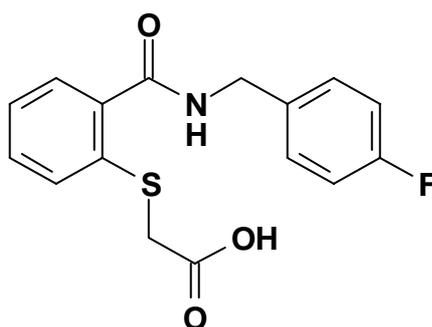
C₁₆H₁₅NO₃S

[301,36]

Ber. [%]: C 63,77 H 5,02 N 4,65 S 10,64

Gef. [%]: C 63,76 H 5,09 N 4,54 S 10,42

[(2-[(4-Fluorbenzyl)amino]carbonyl)phenyl)sulfanyl]essigsäure **3Bb**



Aus 520 mg Disulfandiylbis-benzamid **12b** nach **AAV 3**

Ausbeute: 63 % (400 mg), weißes, amorphes Pulver

Smp.: 137,0 °C

IR: 3356 cm⁻¹ (NH); 1701 cm⁻¹, 1638 cm⁻¹ und 1520 cm⁻¹ (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,76 (s, 2H, S-CH₂); 4,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, Ph-CH₂); 7,13-7,89 (m, 8H, arom.); 8,92 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H, NH); 12,76 (s, 1H, COOH)

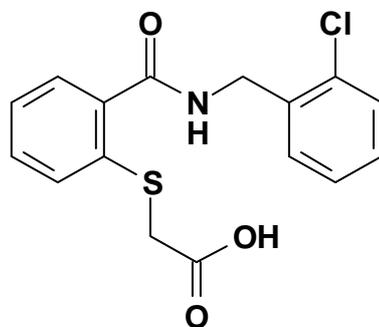
* Elutionsmittel: Dichlormethan / Ethylacetat / Petrolether = 6 / 2 / 2

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

35,08 (S-CH₂); 41,68 (Ph-CH₂); 114,75, 114,96, 125,07, 127,44, 127,58, 130,13, 133,07, 134,74 (8C tert., arom.); 135,30, 135,48, 135,85 (3C quart., arom.); 161,07 (d, C⁴ quart., arom., $^1J_{\text{C,F}} = 241,1$ Hz); 167,47 (C=O); 170,65 (COOH)

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{S}$	[319,35]			
Ber. [%]:	C 60,18	H 4,42	N 4,39	S 10,04
Gef. [%]:	C 59,77	H 4,76	N 3,98	S 9,48

[(2-[(2-Chlorbenzyl)amino]carbonyl]phenyl)sulfanyl]essigsäure **3Bc**



Aus 840 mg Disulfandiylbis-benzamid **12c** nach **AAV 3**

Ausbeute: 40 % (400 mg), weißes, amorphes Pulver

IR: 3311 cm^{-1} (NH); 1707 cm^{-1} und 1638 cm^{-1} (C=O)

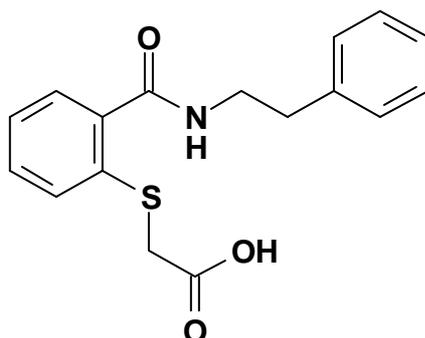
^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,78 (s, 2H, S-CH₂); 4,51 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H, Ph-CH₂); 7,24-7,54 (m, 8H, arom.); 8,94 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H, NH); 12,77 (s, 1H, COOH)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

35,54 (S-CH₂); 40,77 (Ph-CH₂); 125,55, 127,52, 127,94, 128,16, 128,93, 129,07, 129,44, 130,69 (8C tert., arom.); 132,30, 135,82, 136,14, 136,49 (4C quart., arom.); 168,12 (C=O); 171,09 (COOH)

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}$	[335,81]			
Ber. [%]:	C 57,23	H 4,20	N 4,17	
Gef. [%]:	C 56,11	H 4,16	N 4,08	

[(2-{{(2-Phenylethyl)amino}carbonyl}phenyl)sulfanyl]essigsäure **3Bd**

Aus 515 mg Disulfandiylobis-benzamid **12d** nach **AAV 3**

Ausbeute: 75 % (475 mg), weißes, amorphes Pulver

Smp.: 134,4 °C

IR: 3335 cm⁻¹ (NH); 1707 cm⁻¹, 1636 cm⁻¹ und 1526 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

(3 Signale sind Bestandteil eines A₂M₂X-Systems)

2,84 (t, *J*_{AM} = 7,4 Hz, 2H, Ph-CH₂); 3,44 (dt, *J*_{AM} = 7,4 Hz, *J*_{MX} = 5,6 Hz, 2H, NH-CH₂); 3,74 (s, 2H, S-CH₂); 7,19-7,40 (m, 9H, arom.); 8,44 (t, *J*_{MX} = 5,6 Hz, 1H, NH); 12,70 (s, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

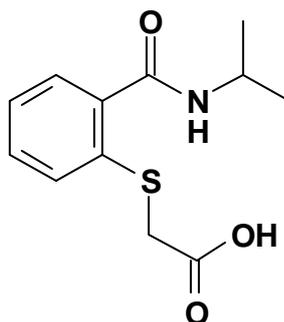
34,85 (Ph-CH₂); 34,97 (S-CH₂); 40,58 (NH-CH₂); 124,91, 125,98, 127,22, 127,45, 128,22, 128,61, 129,94 (9C tert., arom.); 135,26, 136,06, 139,34 (3C quart., arom.); 167,33 (C=O); 170,66 (COOH)

C₁₇H₁₇NO₃S

[315,39]

Ber. [%]: C 64,74 H 5,43 N 4,44 S 10,17

Gef. [%]: C 64,45 H 5,54 N 4,23 S 9,71

(2-[(Isopropylamino)carbonyl]phenyl)sulfanyl)essigsäure **3Be**

Aus 780 mg Disulfandiylbis-benzamid **12e** nach **AAV 3**

Ausbeute: 50 % (510 mg), weißes, amorphes Pulver

Smp.: 129,1 °C

IR: 3288 cm⁻¹ (NH); 1707 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹ und 1560 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

(3 Signale sind Bestandteil eines A₆MX-Systems)

1,15 (d, $J_{AM} = 6,6$ Hz, 6H, CH₃); 3,75 (s, 2H, S-CH₂); 4,03 (dsept, $J_{AM} = 6,6$ Hz, $J_{MX} = 7,6$ Hz, 1H, CH); 7,19-7,39 (m, 4H, arom.); 8,17 (d, $J_{MX} = 7,6$ Hz, 1H, NH); 12,74 (s, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

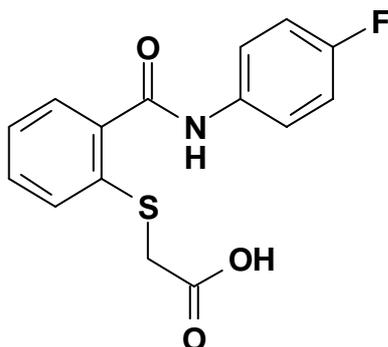
22,12 (CH₃); 35,04 (S-CH₂); 40,77 (CH); 125,02, 127,38, 127,54, 129,76 (4C tert., arom.); 134,81, 136,67 (2C quart., arom.); 166,49 (C=O); 170,71 (COOH)

C₁₂H₁₄NO₃S

[252,31]

Ber. [%]: C 56,90 H 5,97 N 5,53 S 12,66

Gef. [%]: C 56,69 H 6,12 N 5,26 S 12,36

[(2-[[[4-Fluorphenyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfanyl]essigsäure **3Bf**

Aus 0,7 g Disulfandiylbis-benzamid **12f** nach **AAV 3**

Ausbeute: 42 % (0,39 g), weißes, amorphes Pulver

Smp.: 173,5 °C

IR: 3352 cm⁻¹ (NH); 1701 cm⁻¹, 1653 cm⁻¹ und 1521 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,81 (s, 2H, CH₂); 7,16-7,76 (m, 8H, arom.); 10,43 (s, 1H, NH); 12,77 (s, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

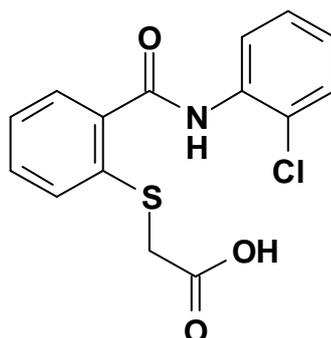
35,16 (CH₂); 115,06, 115,27, 121,33, 121,40, 125,36, 127,78, 127,85, 130,35 (8C tert., arom.); 134,91, 135,43, 136,48 (3C quart., arom.); 158,15 (d, C⁴ quart., arom., *J*_{C,F} = 240,6 Hz); 166,04 (C=O); 170,58 (COOH)

C₁₅H₁₂FNO₃S

[305,32]

Ber. [%]: C 59,01 H 3,96 N 4,59 S 10,50

Gef. [%]: C 58,79 H 4,08 N 4,48 S 10,43

[(2-{{(2-Chlorphenyl)amino}carbonyl}phenyl)sulfanyl]essigsäure **3Bg**

Aus 790 mg Disulfandiylbis-benzamid **12g** nach **AAV 3**

Ausbeute: 53 % (520 mg), weißes, amorphes Pulver

Smp.: 138,4 °C

IR: 3275 cm⁻¹ (NH); 1701 cm⁻¹, 1653 cm⁻¹ und 1528 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,82 (s, 2H, CH₂); 7,26-7,67 (m, 8H, arom.); 10,05 (s, 1H, NH); 12,79 (s, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

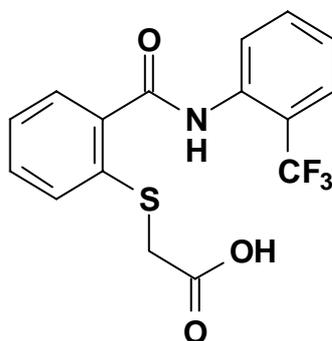
35,14 (CH₂); 125,26, 127,17, 127,35, 127,61, 127,78, 128,05, 129,48, 130,62 (8C tert., arom.); 128,56, 134,67, 135,32, 135,60 (4C quart., arom.); 166,31 (C=O); 170,60 (COOH)

C₁₅H₁₂ClNO₃S [321,78]

Ber. [%]: C 55,99 H 3,76 N 4,35 S 9,96

Gef. [%]: C 56,20 H 3,93 N 4,09 S 9,69

[(2-{{(2-Trifluormethylphenyl)amino}carbonyl}phenyl)sulfanyl]essigsäure
3Bh



Aus 1,2 g Disulfandiylbis-benzamid **12h** nach **AAV 3**

Ausbeute: 46 % (0,65 g), weißes, fluffiges Pulver

Smp.: 146,6 °C

IR: 3258 cm⁻¹ (NH); 1707 cm⁻¹ und 1647 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,81 (s, 2H, CH₂); 7,31-7,81 (m, 8H, arom.); 10,16 (s, 1H, NH); 12,76 (s, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

35,06 (CH₂); 125,22, 127,29, 127,70, 127,73, 130,60, 130,75, 133,04 (8C tert., arom.); 126,37 (CF₃); 122,15, 124,87, 135,15, 135,74 (4C quart., arom.); 167,19 (C=O); 170,64 (COOH)

C₁₆H₁₂F₃NO₃S [355,33]

Ber. [%]: C 54,08 H 3,40 N 3,94

Gef. [%]: C 53,51 H 3,67 N 4,04

4.2.6 Darstellung von 1,4-Benzothiazepin-3,5(2*H*,4*H*)-dionen **4**
(Abschnitt 2.9.1)

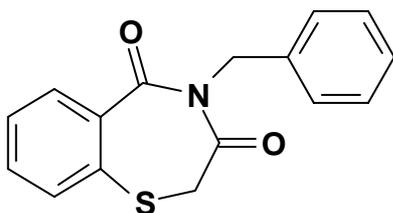
Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 4:

Das Carbonsäure-amid **3B** wird mit einem 40-fachen Überschuss an Eisessig und 80-fachen Überschuss an Acetylchlorid für etwa 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die genaue Reaktionszeit variiert und wird mittels DC-Kontrolle bestimmt*.

Nach erfolgter Reaktion wird der Ansatz in Eiswasser gegossen, mit 6 *N*-NaOH auf pH~8 eingestellt und viermal mit 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO₄ getrocknet und eingengt. Als Rückstand erhält man je nach eingesetztem Amid ein unterschiedlich gefärbtes Öl.

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie. Für etwa 300 mg Rohöl wird ungefähr 20 mL Kieselgel im Elutionsmittelgemisch aufgeschlämmt und in eine Säule mit einem Durchmesser von etwa 1,5 cm gefüllt. Die Elution wird mit einem Gemisch aus Dichlormethan / Ethylacetat / Petrolether = 60 / 20 / 20 durchgeführt. Das gewünschte Produkt (der R_f-Wert beträgt 0,85) läuft ganz vorne als farbige Bande und kann somit leicht aufgefangen werden. Nach Einengen und Trocknen erhält man das Imid als analysenreines, farbiges Öl in Ausbeuten von 53 bis 72 %.

* Elutionsmittel: Dichlormethan / Ethylacetat / Petrolether = 6 / 2 / 2

4-Benzyl-1,4-benzothiazepin-3,5(2H,4H)-dion 4a

Aus 300 mg ({2-[(Amino)carbonyl]phenyl}sulfanyl)essigsäure **3Ba** nach **AAV 4**

Ausbeute: 72 % (280 mg), rosanes Öl

IR: 1699 cm^{-1} und 1639 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

4,01 (s, 2H, S-CH₂); 5,10 (s, 2H, Ph-CH₂); 7,19-8,12 (m, 9H, arom.)

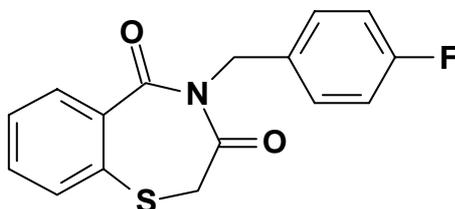
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

38,64 (S-CH₂); 47,66 (Ph-CH₂); 126,67, 126,68, 127,25, 128,15, 129,89, 131,96, 135,04 (9C tert., arom.); 133,03, 137,53, 137,68 (3C quart., arom.); 167,55, 170,96 (C=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ [283,34]

Ber. [%]: C 67,82 H 4,62 N 4,94

Gef. [%]: C 67,93 H 4,70 N 4,91

4-(4-Fluorbenzyl)-1,4-benzothiazepin-3,5(2H,4H)-dion 4b

Aus 310 mg ({2-[(Amino)carbonyl]phenyl}sulfanyl)essigsäure **3Bb** nach **AAV 4**

Ausbeute: 53 % (160 mg), braunes Öl

IR: 1697 cm^{-1} und 1641 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

4,00 (s, 2H, S-CH₂); 5,07 (s, 2H, Ph-CH₂); 7,10-8,12 (m, 8H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

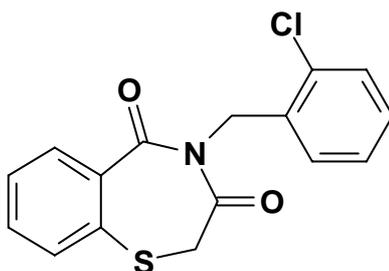
38,64 (S-CH₂); 47,12 (Ph-CH₂); 114,78, 115,00, 127,27, 128,94, 129,02, 129,89, 131,99, 135,06 (8C tert., arom.); 132,98, 133,70, 137,70 (3C quart., arom.); 161,03 (d, C⁴ quart., arom., $J_{\text{C,F}} = 241,4$ Hz); 167,53, 171,00 (C=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_2\text{S}$ [301,34]

Ber. [%]: C 63,77 H 4,01 N 4,65

Gef. [%]: C 63,77 H 4,21 N 4,60

4-(2-Chlorbenzyl)-1,4-benzothiazepin-3,5(2H,4H)-dion **4c**



Aus 330 mg ({2-[(Amino)carbonyl]phenyl}sulfanyl)essigsäure **3Bc** nach **AAV 4**

Ausbeute: 67 % (210 mg), gelb-oranges Öl

IR: 1705 cm⁻¹ und 1645 cm⁻¹ (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

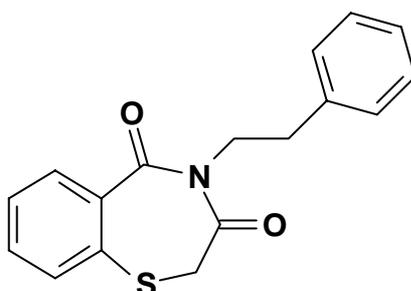
4,06 (s, 2H, S-CH₂); 5,10 (s, 2H, Ph-CH₂); 7,14-8,15 (m, 8H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

38,64 (S-CH₂); 46,66 (Ph-CH₂); 127,47, 127,68, 127,74, 128,83, 129,53, 130,44, 132,58, 135,61 (8C tert., arom.); 131,97, 133,10, 134,82, 138,38 (4C quart., arom.); 167,88, 171,41 (C=O)

$C_{16}H_{12}ClNO_2S$	[317,79]			
Ber. [%]:	C 60,47	H 3,81	N 4,41	S 10,09
Gef. [%]:	C 60,36	H 3,90	N 4,10	S 9,57

4-(2-Phenylethyl)-1,4-benzothiazepin-3,5(2*H*,4*H*)-dion **4d**



Aus 315 mg ({2-[(Amino)carbonyl]phenyl}sulfanyl)essigsäure **3Bd** nach **AAV 4**

Ausbeute: 57 % (170 mg), rosanes Öl

IR: 1699 cm^{-1} und 1643 cm^{-1} (C=O)

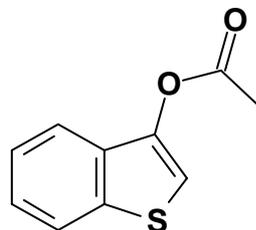
1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

2,83-2,86 (m, 2H, Ph-CH₂); 3,88 (s, 2H, S-CH₂); 4,04-4,08 (m, 2H, N-CH₂); 7,13-8,09 (m, 9H, arom.)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

33,74 (Ph-CH₂); 38,32 (S-CH₂); 46,59 (N-CH₂); 126,16, 126,96, 128,19, 128,54, 129,60, 131,83, 134,91 (9C tert., arom.); 132,71, 137,84, 138,59 (3C quart., arom.); 167,89, 170,47 (2C, C=O)

$C_{17}H_{15}NO_2S$	[297,37]			
Ber. [%]:	C 68,66	H 5,08	N 4,71	S 10,78
Gef. [%]:	C 68,66	H 5,12	N 4,48	S 10,85

4.2.7 Cyclisierungsprodukt mit Acetanhydrid (Abschnitt 2.9.3)1-Benzothien-3-yl-acetat **14**

Aus 300 mg Verbindung **3Ba** bzw. 320 mg Verbindung **3Bg** mit Acetanhydrid sowie aus 360 mg Verbindung **20** mit Acetanhydrid und Pyridin

Ausbeute: 12 % (25 mg) sowie 82 % (290 mg), dunkelrotes Öl

IR: 1773 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

2,39 (s, 3H, CH_3); 7,41-7,46 (m, 2H, arom.); 7,57 (s, 1H, arom., Thiophen); 7,67-7,71 (m, 1H, arom.); 7,97-8,01 (m, 1H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

20,48 (CH_3); 113,62 (C tert., arom., Thiophen); 120,34, 123,19, 124,40, 125,13 (4C tert., arom.); 131,80, 136,49, 140,36 (3C, quart. arom.); 168,49 (C=O)

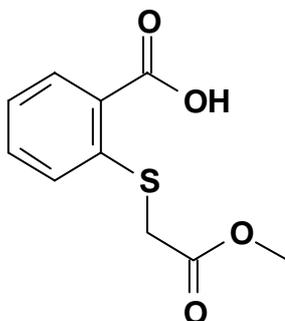
$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$ [192,23]

Ber. [%]: C 62,48 H 4,09 S 16,68

Gef. [%]: C 62,24 H 4,16 S 17,06

4.2.8 Darstellung von (2-[(Amino)carbonyl]phenyl)sulfanyl)essigsäuremethylestern **16** (Abschnitt 2.11.2 und 2.11.3)

2-[(2-Methoxy-2-oxoethyl)sulfanyl]benzoesäure **15**



50 mmol Thiosalicylsäure werden in 50 mL Tetrahydrofuran gelöst und nacheinander unter Rühren bei Raumtemperatur mit 100 mmol Diisopropylethylamin und 55 mmol Chloressigsäuremethylester versetzt. Nach zwei-stündigem Rühren wird das Lösungsmittel schonend entfernt und der Rückstand mit 1*N*-Salzsäure auf bis pH~2 eingestellt. Der dabei entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und im Trockenschrank über Nacht getrocknet.

Aus 7,7 g Thiosalicylsäure **1**

Ausbeute: 97 % (11,0 g), weiß, amorph

Smp.: 127,0 °C

IR: 1726 cm⁻¹ und 1684 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,65 (s, 3H, CH₃); 3,93 (s, 2H, CH₂); 7,22-7,91 (m, 4H, arom.); 13,12 (s, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

33,44 (CH₂); 52,19 (CH₃); 124,26, 125,39, 130,89, 132,37 (4C tert., arom.); 127,83, 139,70 (2C quart., arom.); 167,30 (C=O, Säure); 169,73 (C=O, Ester)

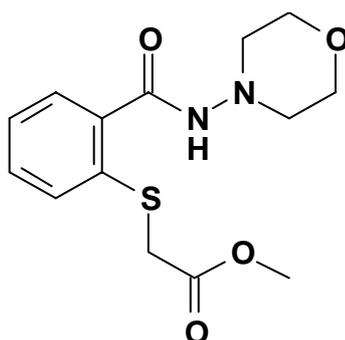
C₁₀H₁₀O₄S [226,25]

Ber. [%]: C 53,09 H 4,46 S 14,17

Gef. [%]: C 53,17 H 4,60 S 14,37

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 5:

5 mmol der 2-[(2-Methoxy-2-oxoethyl)sulfanyl]benzoesäure **15** werden mit 50 mmol Thionylchlorid zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Thionylchlorid wird am Rotationsverdampfer entfernt und der ölige Rückstand in 5 mL abs. Dichlormethan aufgenommen. Unter Eiskühlung wird diese Lösung zu einer zuvor bereiteten Lösung von 6 mmol des Amins und 6 mmol Triethylamin in 10 mL wasserfreiem Dichlormethan gegeben. Der Ansatz wird unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt, vom unlöslichen Triethylammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das resultierende Öl kristallisiert aus Diethylether / Aceton aus.

({2-[(Morpholin-4-ylamino)carbonyl]phenyl}sulfanyl)-essigsäuremethylester **16a**

Aus 1,15 g 2-[(2-Methoxy-2-oxoethyl)sulfanyl]benzoesäure **15** nach **AAV 5**

Ausbeute: 74 % (1,15 g), weiß, amorph

Smp.: 121,8 °C

IR: 3180 cm⁻¹ (NH), 1736 cm⁻¹, 1639 cm⁻¹ und 1564 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,84-2,86 (m, 4H, N-CH₂-); 3,63 (s, 3H, OCH₃); 3,65-3,67 (m, 4H, O-CH₂-); 3,86 (s, 2H, S-CH₂); 7,23-7,42 (m, 4H, arom.); 9,38 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

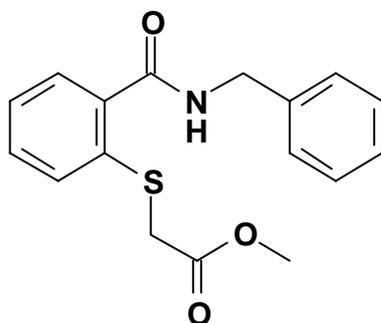
34,83 (S-CH₂); 52,13 (OCH₃); 54,41 (N-CH₂); 65,83 (O-CH₂);
125,66, 127,69, 128,38, 130,08 (4C tert., arom.); 134,20,
136,08 (2C quart., arom.); 164,84 (C=O, Amid); 169,74
(C=O, Ester)

C₁₄H₁₈N₂O₄S [310,37]

Ber. [%]: C 54,18 H 5,85 N 9,03 S 10,33

Gef. [%]: C 53,91 H 6,14 N 9,28 S 10,35

{2-[(Benzylamino)carbonyl]phenyl}sulfanyl}essigsäuremethylester **16b**



Aus 1,15 g 2-[(2-Methoxy-2-oxoethyl)sulfanyl]benzoesäure **15** nach **AAV 5**

Ausbeute: 70 % (1,1 g), weiß, amorph

Smp.: 127,0 °C

IR: 3323 cm⁻¹ (NH), 1746 cm⁻¹, 1634 cm⁻¹ und 1526 cm⁻¹ (C=O)

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,63 (s, 3H, CH₃); 3,87 (s, 2H, S-CH₂); 4,45 (d, J = 6,0 Hz,
2H, Ph-CH₂); 7,23-7,49 (m, 9H, arom.); 8,93 (t, J = 6,0 Hz,
1H, NH)

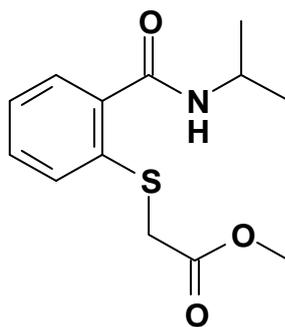
^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

35,01 (S-CH₂); 42,79 (Ph-CH₂); 52,58 (CH₃); 125,80, 127,11,
127,53, 128,08, 128,14, 128,62, 130,62 (9C tert., arom.);
135,26, 136,59, 139,72 (3C quart., arom.); 167,87 (C=O,
Amid); 170,26 (C=O, Ester)

C₁₇H₁₇NO₃S [315,39]

Ber. [%]: C 64,74 H 5,43 N 4,44 S 10,17

Gef. [%]: C 64,62 H 5,75 N 4,30 S 10,14

(2-[(Isopropylamino)carbonyl]phenyl)sulfanyl)essigsäuremethylester **16c**

Aus 1,14 g 2-[(2-Methoxy-2-oxoethyl)sulfanyl]benzoesäure **15** nach **AAV 5**

Ausbeute: 57 % (0,76 g), weiß, amorph

Smp.: 75,2 °C

IR: 3298 cm⁻¹ (NH), 1730 cm⁻¹, 1630 cm⁻¹ und 1541 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H, CH₃); 3,63 (s, 3H, OCH₃); 3,85 (s, 2H, CH₂); 3,96-4,08 (m, 1H, CH); 7,20-7,39 (m, 4H, arom.); 8,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, NH)

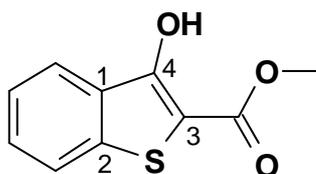
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

22,12 (CH₃); 34,64 (CH₂); 40,77 (CH); 52,11 (OCH₃); 125,35, 127,55, 127,79, 129,81 (4C tert., arom.); 134,28, 137,01 (2C quart., arom.); 166,47 (C=O, Amid); 169,85 (C=O, Ester)

C₁₃H₁₇NO₃S [267,34]

Ber. [%]: C 58,41 H 6,41 N 5,24 S 11,99

Gef. [%]: C 58,33 H 6,49 N 5,20 S 11,98

3-Hydroxy-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester **18**

200 mg des Amid-esters **16c** werden mit 100 mg 1,5,7-Triazabicyclo-[4.4.0]dec-5-en (TBD) in 4 mL abs. DMF über vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Im Dünnschichtchromatogramm zeigt das Produkt einen R_f -Wert von 0,8*. Nach erfolgter Reaktion wird der Ansatz in 40 mL Eiswasser gegossen und zweimal mit 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit $MgSO_4$ getrocknet, eingengt und an Kieselgel chromatographiert. Elution mit Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1 liefert Substanz **18**.

Aus 200 mg Verbindung **16c**

Ausbeute: 26 % (40 mg), weiß, kristallin

Smp.: 105,8 °C

IR: 3287 cm^{-1} (OH), 1664 cm^{-1} (C=O)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,86 (s, 3H, CH_3); 7,44-7,95 (m, 4H, arom.); 10,56 (s, 1H, OH)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

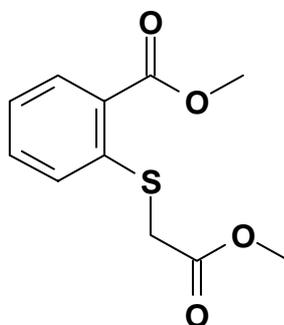
51,84 (CH_3); 103,04 (C^3 , quart. arom.); 122,65, 123,29, 124,59, 128,67 (4C tert., arom.); 131,34 (C^1 , quart. arom.); 137,46 (C^2 , quart. arom.); 155,62 (C^4 quart., arom.); 163,96 (C=O)

$C_{10}H_8O_3S$ [208,23]

Ber. [%]: C 57,68 H 3,87 S 15,40

Gef. [%]: C 57,86 H 3,97 S 15,10

* Elutionsmittel: Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1

4.2.9 Darstellung von 1-Benzothiophenen (Abschnitt 2.12.1)2-[(2-Methoxy-2-oxoethyl)sulfanyl]benzoesäuremethylester **19**

50 mmol Thioalicylsäure werden in 125 mL 5 %iger Schwefelsäure-Methanol-Mischung unter Stickstoff-Atmosphäre für 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird eingengt, mit 100 mL Wasser und NaHCO₃ bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt. Nach dreimaliger Extraktion mit jeweils 50 mL Dichlormethan, werden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Verdampfungsrückstand wird in 100 mL THF aufgenommen und mit jeweils 60 mmol Chloressigsäuremethylester und Hünig-Base sowie 2 mmol Kaliumiodid versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie* kontrolliert. Nach erfolgter Umsetzung wird der Niederschlag abgesaugt, mit THF gewaschen und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird mit 50 mL 1N-NaOH versetzt und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 1N-HCl gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das resultierende gelbe Öl kristallisiert aus Diethylether / Petrolether.

Aus 7,7 g Thioalicylsäure **1**

Ausbeute: 73 % (8,9 g), weiß, kristallin

Smp.: 49,4 °C

IR: 1745 cm⁻¹, 1701 cm⁻¹ (C=O)

* Elutionsmittel: Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,65 (s, 3H, OCH₃, aliph.); 3,85 (s, 3H, OCH₃, arom.); 3,97 (s, 2H, CH₂); 7,25-7,91 (m, 4H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

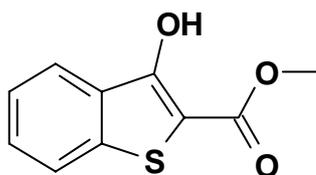
33,91 (CH₂); 52,55 (OCH₃); 52,69 (OCH₃); 125,01, 126,28, 131,16, 133,21 (4C tert., arom.); 127,46, 139,98 (2C quart., arom.); 166,40 (C=O, Ester, arom.); 170,04 (C=O, Ester, aliph.)

C₁₁H₁₂O₄S [240,27]

Ber. [%]: C 54,99 H 5,03 S 13,34

Gef. [%]: C 54,90 H 5,16 S 13,31

3-Hydroxy-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester **18**



30 mmol der Verbindung **19** werden in 60 mL wasserfreiem Toluol gelöst, mit der äquimolaren Menge 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit 20 mL 1N-HCl verrührt, die Phasen werden getrennt und die wässrige wird noch dreimal mit 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit MgSO₄ getrocknet. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert beim Kratzen mit einem Spatel durch und wird mit Petrolether abgesaugt.

Aus 7,2 g Diester **19**

Ausbeute: 98 % (6,1 g), weiß, glänzend, amorph

Smp.: 105,8 °C

IR: 3290 cm⁻¹ (OH), 1665 cm⁻¹ (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,86 (s, 3H, OCH₃); 7,44-7,95 (m, 4H, arom.); 10,39 (s, sehr breit, 1H, OH)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

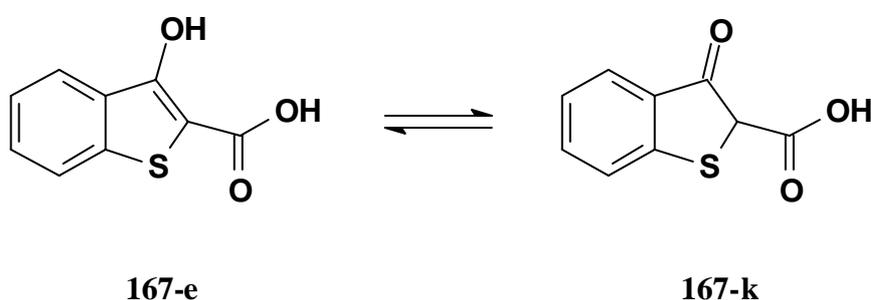
52,29 (OCH₃); 103,44 (C quart., arom.); 123,12, 123,74, 125,03, 129,11 (4C tert., arom.); 131,83, 137,92, 156,15 (3C quart., arom.); 164,42 (C=O)

C₁₀H₈O₃S [208,23]

Ber. [%]: C 57,68 H 3,87 S 15,40

Gef. [%]: C 57,73 H 3,68 S 15,39

3-Hydroxy-1-benzothiophen-2-carbonsäure **20**



Zu einer kräftig gerührten Suspension von 20,0 g Kalium-tert.-butylat in 300 mL Diethylether werden bei 0 °C 0,8 g Wasser gegeben. Nach 10 Minuten werden 10 mmol von Verbindung **18** zugesetzt und unter Erwärmen auf Raumtemperatur 48 Stunden (DC-Kontrolle^{*}) gerührt. Nach Zersetzung mit 300 mL Eiswasser trennt man die etherische Schicht ab, säuert die wässrige Phase mit konz. Salzsäure an und extrahiert dreimal mit 50 mL Dichlormethan. Nach Trocknen der vereinigten organischen Auszüge mit MgSO₄ und Eindampfen erhält man Verbindung **20** als violettes Pulver von charakteristischem Geruch.

^{*} Elutionsmittel: Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1

Aus 2,13 g Verbindung **18**

Ausbeute: 81 % (1,61 g), violett, amorph

Smp.: 130,8 °C

IR: 3510 -2420 cm⁻¹ (COOH und OH), 1647cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

Enol-Form* : 6,46 (s, 1H, OH); 7,34-7,85 (m, 4H, arom.); 10,09 (s, 1H, COOH)

Keto-Form: 3,99 (s, 1H, CH); 7,44-7,94 (m, 4H, arom.); 10,09 (s, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm)** :

103,49 (C quart., arom.); 122,38, 123,37, 124,55, 128,55 (4C tert., arom.); 130,91, 137,41, 156,39 (3C quart., arom.); 166,45 (C=O)

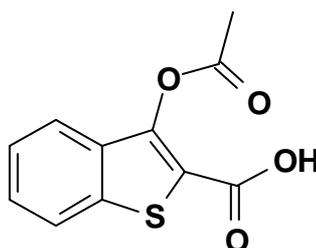
C₉H₆O₃S [194,20]

Ber. [%]: C 55,66 H 3,11 S 16,51

Gef. [%]: C 55,76 H 3,24 S 16,57

* In DMSO-*d*₆ vermessen, liegt die Substanz zu 80% in der Enol-Form und zu 20% in der Keto-Form vor.

** Im ¹³C-NMR-Spektrum erscheint der Signalsatz für die Enol-Form vollständig. Die Keto-Form zeigt lediglich 4 Signale für tertiäre C-Atome bei: 97,76, 120,52, 122,94 und 123,44 ppm.

3-(Acetyloxy)-1-benzothiophen-2-carbonsäure **21**

2 mmol der Carbonsäure **20** werden mit 6 mmol Acetanhydrid gemischt, mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und im Ölbad langsam auf 60 °C erwärmt. Nach einer Stunde wird der Ansatz in Eiswasser gegossen und dreimal mit 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan-Auszüge werden mit verdünnter Natronlauge gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeignet. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einer Mischung aus Dichlormethan / Ethylacetat = 8 / 2 chromatographiert: die gewünschte Verbindung eluiert als rote Bande.

Aus 390 mg Verbindung **20**

Ausbeute: 51 % (240 mg), altrosa, amorph

Smp.: 137,3 °C

IR: 3590 – 2428 cm⁻¹ (COOH), 1774 cm⁻¹ (C=O Ester) und 1683 cm⁻¹ (C=O Säure)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,41 (s, 3H, CH₃); 7,49-8,07 (m, 4H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

20,88 (CH₃); 122,51, 123,87, 125,79, 128,55 (4C tert., arom.); 120,75, 132,97, 137,20, 144,75 (4C quart., arom.); 162,38 (C=O Säure); 168,66 (C=O Ester)

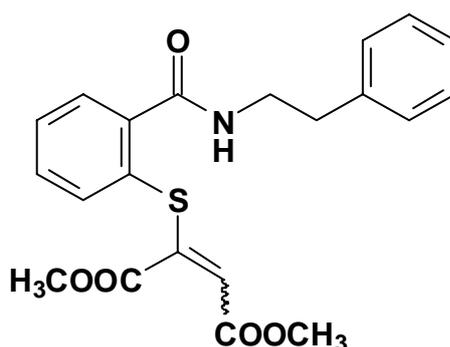
C₁₁H₈O₄S [236,24]

Ber. [%]: C 55,93 H 3,41 S 13,57

Gef. [%]: C 55,55 H 3,55 S 13,88

4.2.10 Darstellung von 3-Benzyl-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin-2-carbonsäuremethylester **23** (Abschnitt 2.13)

(2E/Z)-2-[(2-[(2-Phenylethyl)amino]carbonyl)phenyl)sulfanyl]but-2-enedicarbonsäuredimethylester **22**



Nach erfolgter Reduktion (s. **AAV 3**) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird mit etwa 10 mL Wasser versetzt, mit 1N-HCl auf pH ~ 4-5 eingestellt und fünfmal mit jeweils 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Thiol wird in 8 mL abs. Methanol gelöst, mit der äquimolaren Menge an Dimethyl-acetylendicarboxylat versetzt und eine Stunde unter Rückfluss erhitzt.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Ansatz in 20 mL Dichlormethan aufgenommen und je einmal mit Wasser, verdünnter Salzsäure, verdünnter Natronlauge und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt, ggf. erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung mit Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1 als Elutionsmittelgemisch. Das Produkt zeigt bei diesem Laufmittelgemisch einen R_f-Wert von 0,3 und fällt nach Entfernen des Lösungsmittels als gelbes, viskoses Öl an.

Aus 1,06 g Disulfandiylbis-benzamid **12d**

Ausbeute: 71 % (1,17 g), gelbes, viskoses Öl

Verhältnis (E : Z): 58 : 42

IR: 3354 cm⁻¹ (NH); 1732, 1715, 1645 und 1537 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

E-Isomer* 2,84 (dd, $J_{AB} = 7,0$ Hz, $J_{AB'} = 6,8$ Hz 2H, Ph-CH₂); 3,38 (s, 3H, CH₃); 3,46 (m, 2H, NH-CH₂); 3,72 (s, 3H, CH₃); 6,69 (s, 1H, CH); 7,18-7,53 (m, 9H, arom.); 8,47 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, NH)

Z-Isomer 2,84 (dd, $J = 7,0$ Hz, 2H, Ph-CH₂); 3,46 (m, 2H, NH-CH₂); 3,61 (s, 3H, CH₃); 3,64 (s, 3H, CH₃); 5,73 (s, 1H, CH); 7,18-7,53 (m, 9H, arom.); 8,51 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

E-Isomer 35,21 (Ph-CH₂); 41,07 (NH-CH₂); 52,17 (CH₃); 53,23 (CH₃); 117,62 (CH); 127,12, 127,54, 128,09, 128,45, 128,58, 130,91, 132,20 (9C tert., arom.); 139,72, 141,58, 148,85 (3C quart., arom.); 163,82 (COOCH₃); 165,24 (COOCH₃); 167,06 (Ph-C=O)

Z-Isomer 35,27 (Ph-CH₂); 41,17 (NH-CH₂); 52,33 (CH₃); 53,24 (CH₃); 124,11 (CH); 127,12, 127,54, 128,09, 128,45, 128,58, 130,91, 132,20 (9C tert., arom.); 132,52, 138,90, 139,76 (3C quart., arom.); 164,78, 165,09 (2C, COOCH₃); 167,23 (Ph-C=O)

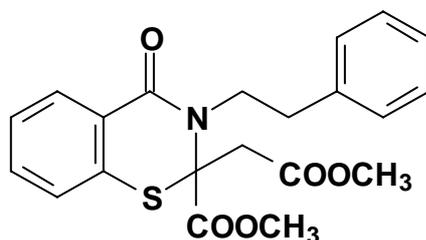
C₂₁H₂₁NO₅S [399,46]

Ber. [%]: C 63,14 H 5,30 N 3,51 S 8,03

Gef. [%]: C 62,91 H 5,46 N 3,47 S 7,92

* Die Zuordnung der Signale zur (*E*)- bzw. (*Z*)-Form erfolgte mit Hilfe von Dolfini's Methode, Erläuterungen hierzu s. Abschnitt 3.12.3. Die Unterschiede betreffen die aromatischen tertiären Kohlenstoffatome nicht.

3-Benzyl-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin-2-carbonsäuremethylester **23**



1 mmol von Verbindung **22** wird in 5 mL absolutem Xylen gelöst, mit 0,3 mmol Natriummethanolat versetzt und für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach erfolgter Reaktion (DC-Kontrolle^{*}) wird das Lösungsmittel entfernt, das resultierende Öl in 10 mL Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit jeweils 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Trennung mit Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1 als Elutionsmittelgemisch erbringt das Produkt als gelbes, viskoses Öl, welches einen R_f-Wert von 0,65 aufweist.

Aus 0,20 g Verbindung **22**

Ausbeute: 60 % (0,13 g), gelbes Öl

IR: 1747, 1651 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):^{**}

2,86-2,93 (m, 1H, Ph-CH₂); 3,03-3,13 (m, 1H, Ph-CH₂); 3,17 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H, CH₂-COOCH₃); 3,24 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H, CH₂-COOCH₃); 3,69 (s, 3H, CH₃); 3,72 (s, 3H, CH₃); 3,74-3,78 (m, 2H, N-CH₂); 7,17-8,16 (m, 9H, arom.)

^{*} Elutionsmittel: Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1

^{**} Die Zuordnung erfolgte mittels zweidimensionaler Kernresonanzspektroskopie.

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm):

34,62 (Ph- CH_2); 41,10 ($\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$); 48,22 (N- CH_2); 52,46 (CH_3); 53,81 (CH_3); 68,88 (quart. C); 126,28, 126,46, 126,81, 128,87, 128,94, 130,42, 132,17 (9C, tert., aromat.); 128,15, 131,41, 139,30 (3C quart., aromat.); 164,65 (Ph-C=O); 168,88, 169,10 (2C, COOCH_3)

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ [399,46]

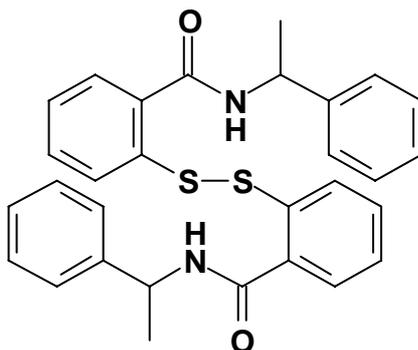
Ber. [%]: C 63,14 H 5,30 N 3,51 S 8,03

Gef. [%]: C 63,18 H 5,84 N 3,24 S 7,72

4.3 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3

4.3.1 Darstellung von 2,2'-Disulfandiylbis-benzamiden 12 (Abschnitt 3.3.1)

2,2'-Disulfandiylbis-(*N*-(1-phenylethyl)benzamid) 12i



Aus 3,06 g Dithiodibenzoesäure **11** nach **AAV 2**

Ausbeute: 69 % (3,54 g), weißes, amorphes Pulver

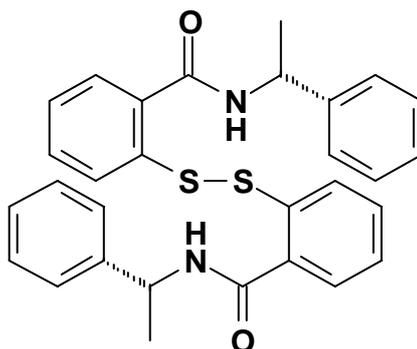
IR: 3312 cm⁻¹ (NH); 1630 cm⁻¹ und 1521 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,49 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH₃); 5,17 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH); 7,22-7,71 (m, 18H, arom.); 9,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

22,20 (CH₃); 48,48 (CH) 125,72, 125,85, 125,96, 126,58, 127,99, 128,17, 130,90 (18C tert., arom.); 134,00, 136,59, 144,45 (6C quart., arom.); 166,00 (C=O)

2,2'-Disulfandiylbis-(*N*-[(1*R*)-1-phenylethyl]benzamid) **12j**

Aus 3,3 g Dithiodibenzoesäure **11** nach **AAV 2**

Ausbeute: 70 % (3,9 g), hellbraunes, amorphes Pulver

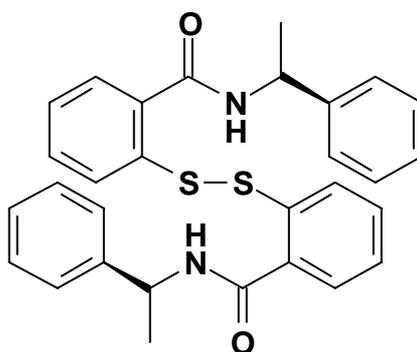
IR: 3292 cm^{-1} (NH); 1626 cm^{-1} und 1528 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

1,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H, CH_3); 5,17 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH); 7,22-7,71 (m, 18H, arom.); 9,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

22,20 (CH_3); 48,48 (CH) 125,72, 125,85, 125,96, 126,58, 127,99, 128,17, 130,90 (18C tert., arom.); 134,00, 136,59, 144,45 (6C quart., arom.); 166,00 (C=O)

2,2'-Disulfandiylbis-(*N*-[(1*S*)-1-phenylethyl]benzamid) **12k**

Aus 3,4 g Dithiodibenzoesäure **11** nach **AAV 2**

Ausbeute: 91 % (5,1 g), weißes, fluffiges Pulver

IR: 3296 cm^{-1} (NH); 1624 cm^{-1} und 1526 cm^{-1} (C=O)

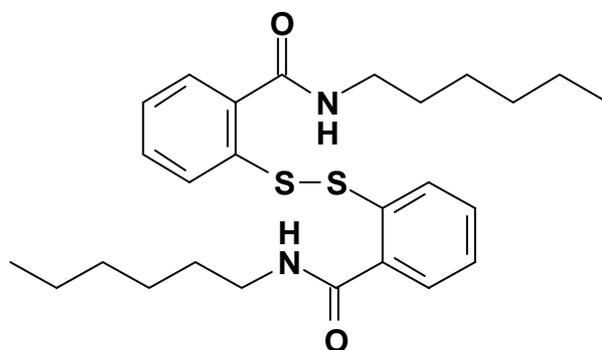
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

1,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H, CH_3); 5,17 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH); 7,22-7,71 (m, 18H, arom.); 9,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

22,20 (CH_3); 48,48 (CH) 125,72, 125,85, 125,96, 126,58, 127,99, 128,17, 130,90 (18C tert., arom.); 134,00, 136,59, 144,45 (6C quart., arom.); 166,00 (C=O)

2,2'-Disulfandiylobis-(*N*-hexylbenzamid) 12I



Aus 3,06 g Dithiodibenzoesäure **11** nach **AAV 2**

Ausbeute: 95 % (3,17 g), weißes, amorphes Pulver

IR: 3281 cm^{-1} (NH); 1630 cm^{-1} und 1545 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

0,85-0,89 (m, 6H, CH_3); 1,27-1,36 (m, 12H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1,51-1,58 (m, 4H, $\text{N-CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,24-3,29 (m, 4H, N-CH_2); 7,27-7,64 (m, 8H, arom.); 8,58 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

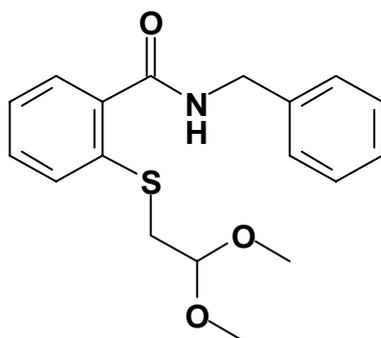
14,27 (CH_3); 22,43 (CH_2); 26,46 (CH_2); 29,32 (CH_2); 31,35 (CH_2); 39,20 (N-CH_2); 126,04, 126,29, 128,16, 131,21 (8C, tert., arom.); 134,67, 136,87 (4C, quart., arom.); 167,11 (C=O)

4.3.2 Darstellung von 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25** (Abschnitt 3.3.2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 6:

Zu einer auf dem Ölbad bei etwa 70 °C gerührten Suspension von 1 mmol des Disulfandiylbis-benzamides in 10 mL Ethanol wird unter Stickstoff-Begasung tropfenweise eine Lösung von 10 mmol NaBH₄ in 3 mL Wasser und einem Tropfen 6N-NaOH hinzugefügt. Der Ansatz wird etwa sechs Stunden bei 70 °C unter Stickstoff-Atmosphäre gerührt bis mittels DC kein Disulfid mehr nachweisbar ist*. Das Ende der Reduktion ist daran erkennbar, dass der gesamte Feststoff in Lösung gegangen ist (evtl. wird noch etwas NaBH₄ hinzugefügt und weiter erhitzt). Anschließend wird der Reaktionsansatz mit 6N-NaOH auf einen pH-Wert von etwa 10 eingestellt, 2,5 mmol Bromacetaldehyddimethylacetal hinzugetropft und das Ölbad auf ca. 80 °C geheizt. Die Lösung wird für etwa fünf Stunden unter Stickstoff-Begasung erhitzt. Nach erfolgter Reaktion (DC-Kontrolle*) wird der Ansatz eingeeengt, der Rückstand in 10 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 10 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit jeweils 10 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Öl kristallisiert beim Kratzen mit einem Spatel durch. Dieses wird abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Die Mutterlauge liefert nach obiger Behandlung weiteres Produkt. Die Gesamtausbeuten liegen zwischen 71 - 78 %.

* Elutionsmittel: Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 2 / 2

N-Benzyl-2-[(2,2-dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25a**

Aus 9,8 g Disulfandiylbis-benzamid **12a** nach **AAV 6**

Ausbeute: 74 % (9,8 g), weißgraues, amorphes Pulver

Smp.: 69,7 °C

IR: 3275 cm⁻¹ (NH); 1636 cm⁻¹, 1545 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,10 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H, S-CH₂); 3,25 (s, 6H, CH₃); 4,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, Ph-CH₂); 4,48 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H, CH); 7,22-7,49 (m, 9H, arom.); 8,82 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, NH)

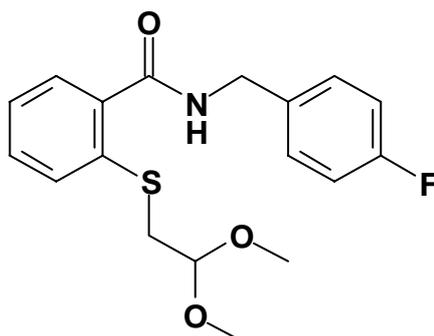
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

35,54 (S-CH₂); 42,30 (Ph-CH₂); 53,06 (CH₃); 102,53 (CH); 125,23, 126,61, 127,09, 127,44, 128,11, 128,57, 129,89 (9C tert., arom.); 134,96, 137,33, 139,29 (3C quart., arom.); 167,68 (C=O)

C₁₈H₂₁NO₃S [331,43]

Ber. [%]: C 65,23 H 6,39 N 4,23 S 9,67

Gef. [%]: C 65,15 H 6,40 N 4,25 S 9,63

2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]-N-(4-fluorbenzyl)benzamid **25b**

Aus 2,6 g Disulfandiylobis-benzamid **12b** nach **AAV 6**

Ausbeute: 71% (2,5 g) weißes, amorphes Pulver

Smp.: 102,3 °C

IR: 3275 cm⁻¹ (NH); 1636 cm⁻¹, 1545 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,09 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H, S-CH₂); 3,25 (s, 6H, CH₃); 4,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, Ph-CH₂); 4,47 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H, CH); 7,13-7,49 (m, 8H, arom.); 8,84 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

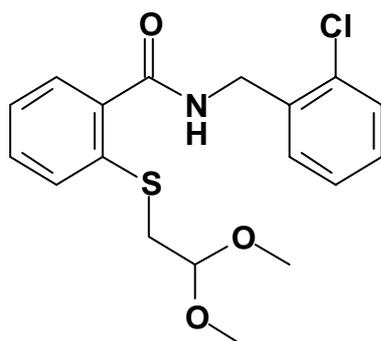
35,57 (S-CH₂); 41,65 (Ph-CH₂); 53,06 (CH₃); 102,53 (CH); 114,71, 114,92, 125,27, 127,42, 128,66, 129,07, 129,15, 129,93 (8C tert., arom.); 134,92, 135,49, 137,32, (3C quart., arom.); 161,08 (d, C⁴ quart., arom., *J*_{C,F} = 241,6 Hz); 167,69 (C=O)

C₁₈H₂₀FNO₃S

[349,42]

Ber. [%]: C 61,81 H 5,77 N 4,01 S 9,18

Gef. [%]: C 61,29 H 5,75 N 4,11 S 9,00

N-(2-Chlorbenzyl)-2-[(2,2-dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25c**

Aus 13,8 g Disulfandiylbis-benzamid **12c** nach **AAV 6**

Ausbeute: 79 % (14,5 g), weißgelbes, amorphes Pulver

Smp.: 72,0 °C

IR: 3319 cm^{-1} (NH); 1643 cm^{-1} , 1533 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,11 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H, S-CH₂); 3,26 (s, 6H, CH₃); 4,49 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, CH); 4,50 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H, Ph-CH₂); 7,25-7,55 (m, 8H, arom.); 8,87 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H, NH)

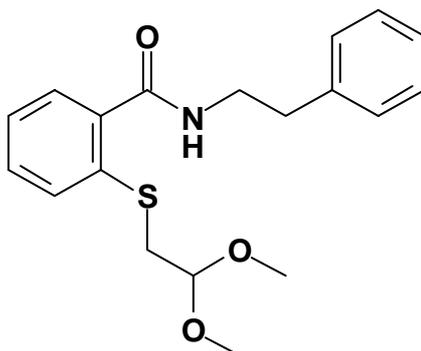
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

35,55 (S-CH₂); 40,28 (Ph-CH₂); 53,06 (CH₃); 102,51 (CH); 125,27, 127,00, 127,54, 128,47, 128,64, 128,96, 130,03 (8C tert., arom.); 131,83, 134,99, 136,04, 137,11 (4C quart., arom.); 167,90 (C=O)

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{S}$ [365,87]

Ber. [%]: C 59,09 H 5,51 N 3,83 S 8,76

Gef. [%]: C 59,00 H 5,48 N 4,00 S 8,35

2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]-N-(2-phenylethyl)benzamid **25d**

Aus 12,8 g Disulfandiylobis-benzamid **12d** nach **AAV 6**

Ausbeute: 78 % (13,5 g), weißes, amorphes Pulver

Smp.: 89,5 °C

IR: 3308 cm⁻¹ (NH); 1636 cm⁻¹, 1545 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

(3 Signale sind Bestandteil eines A₂M₂X-Systems)

2,84 (t, $J_{AM} = 7,4$ Hz, 2H, Ph-CH₂); 3,08 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H, S-CH₂); 3,26 (s, 6H, CH₃); 3,44 (dt, $J_{AM} = 7,4$ Hz, $J_{MX} = 5,6$ Hz, 2H, NH-CH₂); 4,49 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, CH); 7,19-7,46 (m, 9H, arom.); 8,37 (t, $J_{MX} = 5,6$ Hz, 1H, NH)

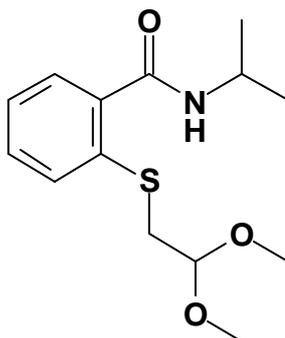
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

34,86 (Ph-CH₂); 35,46 (S-CH₂); 40,51 (NH-CH₂); 53,06 (CH₃); 102,55 (CH); 125,09, 125,98, 127,35, 128,21, 128,40, 128,60, 129,78 (9C tert., arom.); 134,98, 137,41, 139,36 (3C quart., arom.); 167,54 (C=O)

C₁₉H₂₃NO₃S [345,46]

Ber. [%]: C 66,06 H 6,71 N 4,05 S 9,28

Gef. [%]: C 65,70 H 6,90 N 3,94 S 9,01

2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]-*N*-isopropylbenzamid **25e**

Aus 0,77 g Disulfandiylbis-benzamid **12e** nach **AAV 6**

Ausbeute: 77 % (0,87 g), weißgraues, amorphes Pulver

Smp.: 68,6 °C

IR: 3277 cm⁻¹ (NH); 1632 cm⁻¹, 1545 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

(3 Signale sind Bestandteil eines A₆MX-Systems)

1,14 (d, $J_{AM} = 6,6$ Hz, 6H, CH-CH₃); 3,08 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, S-CH₂); 3,26 (s, 6H, O-CH₃); 4,02 (dsept, $J_{AM} = 6,6$ Hz, $J_{MX} = 7,6$ Hz, 1H, CH-CH₃); 4,48 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, CH-O); 7,20-7,46 (m, 4H, arom.); 8,11 (d, $J_{MX} = 7,6$ Hz, 1H, NH)

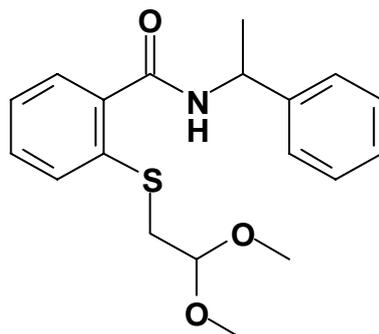
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

22,59 (CH-CH₃); 36,12 (CH₂); 41,16 (NH-CH); 53,54 (O-CH₃); 103,08 (CH-O); 125,72, 127,84, 129,18, 130,04 (4C tert., arom.); 135,00, 138,59 (2C quart., arom.); 167,17 (C=O)

C₁₄H₂₁NO₃S [283,39]

Ber. [%]: C 59,34 H 7,47 N 4,94 S 11,31

Gef. [%]: C 59,45 H 7,77 N 4,86 S 11,02

2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]-N-(1-phenylethyl)benzamid **25f**

Aus 1,35 g Disulfandiylobis-benzamid **12i** nach **AAV 6**

Ausbeute: 81% (1,44 g), weißes, amorphes Pulver

Smp.: 82,1 °C

IR: 3344 cm⁻¹ (NH); 1641 cm⁻¹, 1508cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

(3 Signale sind Bestandteil eines A₃MX-Systems)

1,44 (d, $J_{AM} = 7,1$ Hz, 3H, CH-CH₃); 3,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, S-CH₂); 3,25 (d, $J = 1,3$ Hz, 6H, O-CH₃); 4,46 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, CH-CH₃); 5,11 (dq, $J_{AM} = 7,1$ Hz, $J_{MX} = 8,1$ Hz, 1H, Ph-CH); 7,21-7,48 (m, 9H, arom.); 8,74 (d, $J_{MX} = 8,1$ Hz, 1H, NH)

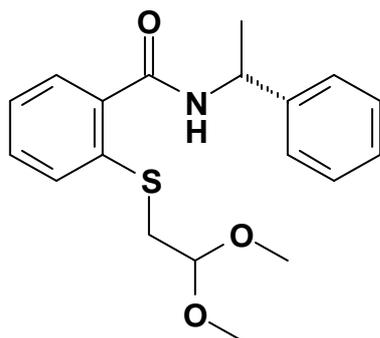
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

22,32 (CH-CH₃); 35,63 (S-CH₂); 48,17 (Ph-CH); 53,06 (O-CH₃); 102,56 (CH-CH₃); 125,28, 125,98, 126,46, 127,55, 128,08, 128,75, 129,76 (9C tert., arom.); 134,74, 137,70, 144,52 (3C quart., arom.); 166,79 (C=O)

C₁₉H₂₃NO₃S [345,46]

Ber. [%]: C 66,06 H 6,71 N 4,05 S 9,28

Gef. [%]: C 65,89 H 6,72 N 4,06 S 9,26

2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]-N-[(1R)-1-phenylethyl]benzamid **25g**

Aus 2,55 g Disulfandiylbis-benzamid **12j** nach **AAV 6**

Ausbeute: 68 % (2,35 g), gelbes Öl

IR: 3291 cm^{-1} (NH); 1641 cm^{-1} , 1538 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

1,43 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH- CH_3); 3,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, S- CH_2); 3,25 (d, $J = 1,3$ Hz, 6H, O- CH_3); 4,46 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, CH- CH_3); 5,11 (quint, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ph-CH); 7,21-7,48 (m, 9H, arom.); 8,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, NH)

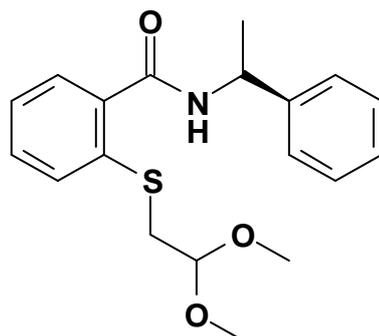
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

22,32 (CH- CH_3); 35,63 (S- CH_2); 48,17 (Ph-CH); 53,06 (O- CH_3); 102,56 (CH- CH_3); 125,28, 125,98, 126,46, 127,55, 128,08, 128,75, 129,76 (9C tert., arom.); 134,74, 137,70, 144,52 (3C quart., arom.); 166,79 (C=O)

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ [345,46]

Ber. [%]: C 66,06 H 6,71 N 4,05 S 9,28

Gef. [%]: C 65,84 H 6,90 N 4,15 S 9,06

2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]-N-[(1S)-1-phenylethyl]benzamid **25h**

Aus 2,56 g Disulfandiylobis-benzamid **12k** nach **AAV 6**

Ausbeute: 54 % (1,86 g), gelb-braunes Öl

IR: 3300 cm^{-1} (NH); 1641 cm^{-1} , 1529 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

1,43 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH- CH_3); 3,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, S- CH_2); 3,25 (d, $J = 1,3$ Hz, 6H, O- CH_3); 4,46 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, CH- CH_3); 5,11 (quint, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ph-CH); 7,21-7,48 (m, 9H, arom.); 8,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, NH)

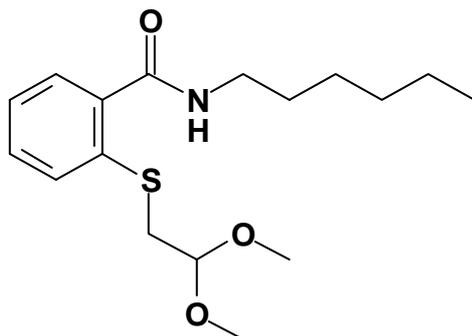
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

22,32 (CH- CH_3); 35,63 (S- CH_2); 48,17 (Ph-CH); 53,06 (O- CH_3); 102,56 (CH- CH_3); 125,28, 125,98, 126,46, 127,55, 128,08, 128,75, 129,76 (9C tert., arom.); 134,74, 137,70, 144,52 (3C quart., arom.); 166,79 (C=O)

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ [345,46]

Ber. [%]: C 66,06 H 6,71 N 4,05 S 9,28

Gef. [%]: C 66,39 H 6,77 N 4,21 S 9,06

2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]-N-hexylbenzamid **25i**

Aus 1,43 g Disulfandiylbis-benzamid **12i** nach **AAV 6**

Ausbeute: 48 % (0,93 g), gelbliches Öl

IR: 3306 cm^{-1} (NH); 1634 cm^{-1} und 1537 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

0,84-0,89 (m, 3H, CH_3); 1,25-1,37 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$);
 1,50 (m, 2H, $\text{N-CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,08 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H, S-CH_2);
 3,20 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H, N-CH_2); 3,26 (s, 6H, OCH_3); 4,48 (t,
 $J = 5,5$ Hz, 1H, CH); 7,21-7,46 (m, 4H, arom.); 8,23 (t,
 $J = 5,5$ Hz, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

14,25 (CH_3); 22,39 (CH_2); 26,39 (CH_2); 29,24 (CH_2); 31,33
 (CH_2); 36,03 (S-CH_2); 39,18 (N-CH_2); 53,58 (OCH_3);
 125,75, 127,77, 129,01, 130,22 (4C, tert., arom.); 135,03,
 138,16 (2C, quart., arom.); 168,04 (C=O)

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$ [324,46]

Ber. [%]: C 62,93 H 8,08 N 4,32 S 9,88

Gef. [%]: C 63,20 H 8,46 N 4,50 S 9,35

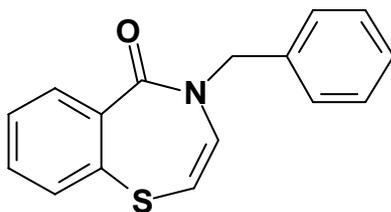
4.3.3 Darstellung von 1,4-Benzothiazepin-5(4*H*)-onen **26** (Abschnitt 3.4.1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 7:

1 mmol Acetal-amid **25** wird in 12,5 mL siedendem Toluol gelöst. Nach Zugabe von 0,05 mmol *p*-Toluensulfonsäure wird ca. 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei über eine Vigreux-Kolonnen ein Methanol / Toluol-Gemisch abdestilliert wird. Es empfiehlt sich, etwa alle 2-3 Stunden noch einen Tropfen Wasser in den Reaktionsansatz zu geben.

Die Reaktion ist beendet, wenn sich der Ansatz weinrot verfärbt hat und bei weiterer Wasserzugabe kein Methanol / Toluol-Gemisch abdestilliert werden kann.

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit etwa 10 mL ges. NaHCO₃-Lösung verrührt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit jeweils 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das je nach eingesetztem Amin unterschiedlich gefärbte Rohöl wird säulenchromatographisch gereinigt. Für etwa 500 mg Rohöl werden ungefähr 20 mL Kieselgel im Elutionsmittelgemisch aufgeschlämmt und in eine Säule mit einem Durchmesser von etwa 1,5 cm gefüllt. Die Elution wird mit einem Gemisch aus Dichlormethan / Ethylacetat / Petrolether = 60 / 10 / 30 durchgeführt. Das Produkt läuft ganz vorne als farbige Bande. Als Kontrolle dient ein DC (R_f-Wert ca. 0,7) und die Bande bei 1635 cm⁻¹ im IR-Spektrum. Nach Einengen und Trocknen erhält man das Benzothiazepinon als analysenreines, farbiges Öl.

4-Benzyl-1,4-benzothiazepin-5(4H)-on **26a**

Aus 330 mg 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25a** nach **AAV 7**

Ausbeute: 45 % (120 mg), rosanes Öl

IR: 1634 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

4,93 (s, 2H, CH_2); 6,31 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, S-CH); 6,76 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, N-CH); 7,25-7,65 (m, 9H, arom.)

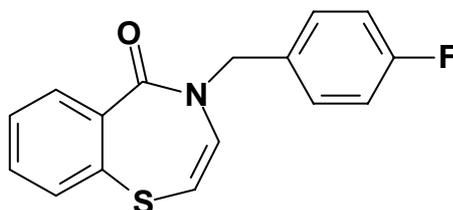
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

51,37 (CH_2); 114,48 (S-CH); 126,91, 127,08, 128,34, 128,38, 130,65, 131,44, 131,60 (9C tert., arom.); 137,34 (N-CH); 137,07 138,93, 139,59 (3C quart., arom.); 168,51 (C=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NOS}$ [267,35]

Ber. [%]: C 71,88 H 4,90 N 5,24 S 11,99

Gef. [%]: C 71,51 H 4,88 N 5,38 S 12,02

4-(4-Fluorbenzyl)-1,4-benzothiazepin-5(4H)-on **26b**

Aus 1,40 g 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25b** nach **AAV 7**

Ausbeute: 46 % (0,53 g), gelbes Öl

IR: 1636 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

4,90 (s, 2H, CH_2); 6,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, S-CH); 6,77 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, N-CH); 7,17-7,64 (m, 8H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

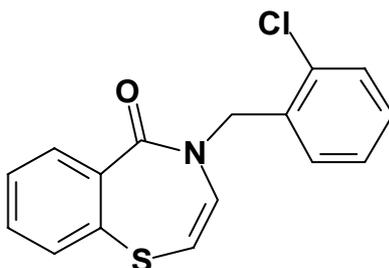
51,13 (CH_2); 115,15 (S-CH); 115,52, 115,73 (FC-CH); 128,82, 129,50, 129,58, 131,11, 131,92, 132,03 (6C tert., arom.); 137,69 (N-CH); 133,75, 139,31, 140,01 (3C quart., arom.); 161,78 (C^4 quart., arom., $J_{\text{C,F}} = 241,6$ Hz); 168,96 (C=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNOS}$ [285,34]

Ber. [%]: C 67,35 H 4,24 N 4,91 S 11,24 F 6,66

Gef. [%]: C 67,16 H 4,03 N 4,62 S 10,93 F 6,66

4-(2-Chlorbenzyl)-1,4-benzothiazepin-5(4H)-on **26c**



Aus 370 mg 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25c** nach **AAV 7**

Ausbeute: 16 % (50 mg), oranges Öl

IR: 1645 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

4,99 (s, 2H, CH_2); 6,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, S-CH); 6,79 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, N-CH); 7,31-7,65 (m, 8H, arom.)

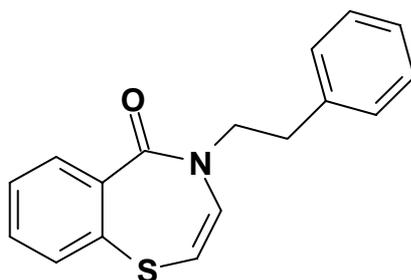
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

49,8 ($-\text{CH}_2-$); 114,8 (S-CH); 127,3, 127,4, 128,4, 128,8, 129,3, 130,8, 131,6, 131,7 (8C tert., arom.); 137,5 (N-CH); 131,8, 134,0, 138,7 (3C quart., arom.); 168,5 (C=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNOS}$ [301,79]

Ber. [%]: C 63,68 H 4,01 N 4,64 S 10,62

Gef. [%]: C 63,89 H 4,29 N 4,47 S 10,56

4-(2-Phenylethyl)-1,4-benzothiazepin-5(4H)-on **26d**

Aus 2,76 g 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25d** nach **AAV 7**

Ausbeute: 44 % (0,98 g), braunes Öl

IR: 1634 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, Ph-CH₂); 3,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, N-CH₂); 6,22 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, S-CH); 6,62 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, N-CH); 7,18-7,58 (m, 9H, arom.)

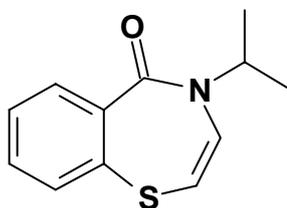
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

33,7 (-CH₂-); 19,8 (N-CH₂); 113,7 (S-CH); 126,2, 128,18, 128,22, 128,8, 130,5, 131,3, 131,5, (7C tert., arom.); 137,1 (N-CH); 138,4, 139,1, 139,7 (3C quart., arom.); 168,2 (C=O)

C₁₇H₁₅NOS [281,37]

Ber. [%]: C 72,57 H 5,37 N 4,98 S 11,39

Gef. [%]: C 72,56 H 5,51 N 4,83 S 11,27

4-Isopropyl-1,4-benzothiazepin-5(4H)-on **26e**

Aus 280 mg 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25e** nach **AAV 7**

Ausbeute: 14 % (30 mg), gelbes, amorphes Pulver

IR: 1616 cm⁻¹ (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

6,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, CH_3); 4,95 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H, CH);
6,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, S-CH); 6,72 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H,
N-CH); 7,33-7,61 (m, 4H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

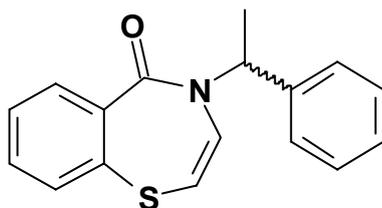
19,90 (CH_3); 46,43 (CH); 116,40 (S-CH); 128,10, 130,33,
130,96, 131,75 (4C tert., arom.); 133,26 (N-CH); 139,03,
140,01 (2C quart., arom.); 167,59 (C=O)

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOS}$ [219,30]

Ber. [%]: C 65,72 H 5,97 N 6,39 S 14,62

Gef. [%]: C 65,48 H 6,03 N 6,19 S 14,39

4-[(1*R*/5)-1-phenylethyl]-1,4-benzothiazepin-5(4*H*)-on **26f**



Aus 345 mg 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25f** nach **AAV 7**

Ausbeute: 29 % (80 mg), rotes Öl

IR: 1634 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

1,61 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 6,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H, CH);
6,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, S-CH); 6,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H,
N-CH); 7,27-7,66 (m, 9H, arom.)

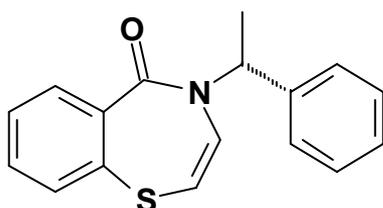
$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

17,22 (CH_3); 52,72 (CH); 116,35 (S-CH); 126,77, 127,29,
128,28, 128,42, 130,48, 131,22, 131,78 (9C tert., arom.);
133,73 (N-CH); 138,86, 139,80, 140,12 (3C quart., arom.);
168,23 (C=O)

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NOS}$ [281,37]

Ber. [%]: C 72,57 H 5,37 N 4,98 S 11,39

Gef. [%]: C 72,04 H 5,37 N 4,79 S 11,21

4-[(1*R*)-1-phenylethyl]-1,4-benzothiazepin-5(4*H*)-on **26g**

Aus 1900 mg 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25g** nach **AAV 7**

Ausbeute: 52 % (800 mg), orange-rotes Öl

IR: 1634 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃); 6,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H, CH);
6,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, S-CH); 6,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H,
N-CH); 7,27-7,66 (m, 9H, arom.)

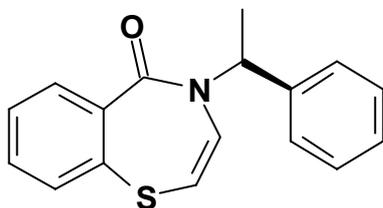
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

17,22 (CH₃); 52,72 (CH); 116,35 (S-CH); 126,77, 127,29,
128,28, 128,42, 130,48, 131,22, 131,78 (9C tert., arom.);
133,73 (N-CH); 138,86, 139,80, 140,12 (3C quart., arom.);
168,23 (C=O)

C₁₇H₁₅NOS [281,37]

Ber. [%]: C 72,57 H 5,37 N 4,98 S 11,39

Gef. [%]: C 72,24 H 5,51 N 4,92 S 11,24

4-[(1*S*)-1-phenylethyl]-1,4-benzothiazepin-5(4*H*)-on **26h**

Aus 1400 mg 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25h** nach **AAV 7**

Ausbeute: 18 % (200 mg), rotes Öl

IR: 1634 cm⁻¹ (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

1,61 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 6,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H, CH);
6,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, S-CH); 6,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H,
N-CH); 7,27-7,66 (m, 9H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

17,22 (CH_3); 52,72 (CH); 116,35 (S-CH); 126,77, 127,29,
128,28, 128,42, 130,48, 131,22, 131,78 (9C tert., arom.);
133,73 (N-CH); 138,86, 139,80, 140,12 (3C quart., arom.);
168,23 (C=O)

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NOS}$ [281,37]

Ber. [%]: C 72,57 H 5,37 N 4,98 S 11,39

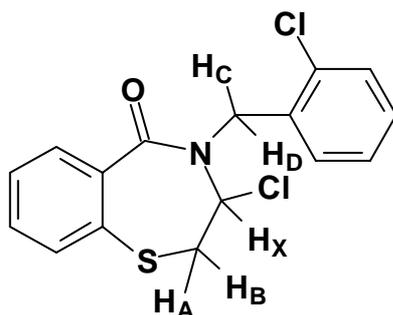
Gef. [%]: C 72,63 H 5,99 N 4,84 S 11,14

4.3.4 Darstellung von 3-substituierten 3,4-Dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2H)-onen **27** (Abschnitt 3.5.1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 8:

1 mmol Acetal-amid **25** wird mit jeweils 2 mL konz. Salzsäure und Eisessig versetzt und für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgter Reaktion (DC-Kontrolle*, das Produkt weist einen R_f -Wert von ca. 0,7 auf) wird der Ansatz in Eiswasser gegossen und dreimal mit jeweils 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird zur Entfernung von überschüssiger Säure einmal mit verdünnter Natronlauge gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und eingengt. Das farbige Rohöl wird säulenchromatographisch gereinigt. Für etwa 500 mg Rohöl werden ungefähr 20 mL Kieselgel in Dichlormethan aufgeschlämmt und in eine Säule mit einem Durchmesser von etwa 1,5 cm gefüllt. Die Elution wird mit Dichlormethan durchgeführt. Das Produkt läuft als gelbliche Bande. Als Kontrolle dienen ein Dünnschichtchromatogramm und die Carbonylvalenzschwingung bei 1650 cm^{-1} im IR-Spektrum. Nach Einengen und Trocknen erhält man das *N,Cl*-Acetal als analysenreines, farbiges Öl.

* Elutionsmittel: Dichlormethan

3-Chlor-4-(2-chlorbenzyl)-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2H)-on **27a**

Aus 3,75 g 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25c** nach **AAV 8**

Ausbeute: 23 % (0,80 g), gelbes Öl

IR: 1651 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

(das Spektrum enthält ein ABX- und ein AB-System)

3,91 (dd, $J_{\text{BX}} = 7,0$ Hz, $J_{\text{AB}} = 11,4$ Hz, 1H, S-CH₂); 3,98 (dd, $J_{\text{AX}} = 7,9$ Hz, $J_{\text{AB}} = 11,4$ Hz, 1H, S-CH₂); 4,49 (d, $J_{\text{CD}} = 16,3$ Hz, 1H, Ph-CH₂); 5,24 (dd, $J_{\text{BX}} = 7,0$ Hz, $J_{\text{AX}} = 7,9$ Hz, 1H, CH); 5,45 (d, $J_{\text{CD}} = 16,3$ Hz, 1H, Ph-CH₂); 7,31-8,00 (m, 8H, arom.)

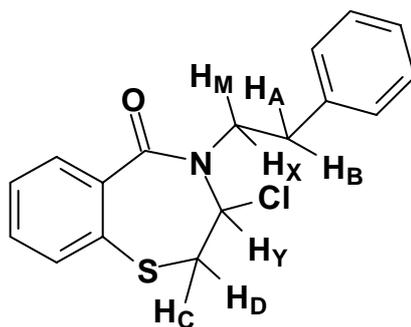
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

46,01 (S-CH₂); 50,69 (Ph-CH₂); 59,96 (CH); 126,33, 127,26, 127,82, 128,71, 128,91, 129,34, 129,91, 132,72 (8C tert., arom.); 127,47, 132,01, 133,02, 134,12 (4C quart., arom.); 161,46 (C=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NOS}$ [338,25]

Ber. [%]: C 56,81 H 3,87 Cl 20,96 N 4,14 S 9,48

Gef. [%]: C 57,06 H 4,14 Cl 20,88 N 3,93 S 8,98

3-Chlor-4-(2-phenylethyl)-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2H)-on **27b**

Aus 1,02 g 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25d** nach **AAV 8**

Ausbeute: 26 % (0,24 g), oranges Öl

IR: 1645 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

(das Spektrum enthält ein ABMX- und ein ABX-System)*

2,87-3,02 (m, 2H, Ph-CH₂); 3,38 (ddd, $J_{\text{AX}} = 6,0$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6,2$ Hz, $J_{\text{MX}} = 9,2$ Hz, 1H, N-CH₂); 3,77 (dd, $J_{\text{DY}} = 7,5$ Hz, $J_{\text{CD}} = 11,4$ Hz, 1H, S-CH₂); 3,86 (dd, $J_{\text{CY}} = 7,3$ Hz, $J_{\text{CD}} = 11,4$ Hz, 1H, S-CH₂); 4,33 (ddd, $J_{\text{AX}} = 6,0$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6,2$ Hz, $J_{\text{MX}} = 9,2$ Hz, 1H, N-CH₂); 5,22 (dd, $J_{\text{CY}} = 7,3$ Hz, $J_{\text{DY}} = 7,5$ Hz, 1H, CH); 7,19-7,96 (m, 9H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

33,86 (Ph-CH₂); 45,51 (S-CH₂); 50,51 (N-CH₂); 59,72 (CH); 126,20, 127,70, 128,27, 128,70, 129,67, 132,34 (6C tert., arom.); 127,90, 132,81, 138,66 (3C quart., arom.); 161,14 (C=O)

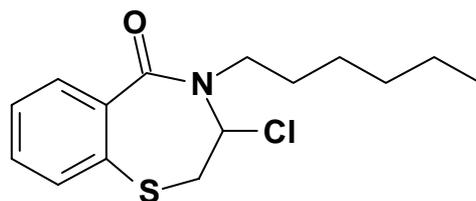
$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNOS}$

[317,83]

Ber. [%]: C 64,24 H 5,07 N 4,41 S 10,09

Gef. [%]: C 64,09 H 5,49 N 4,27 S 9,65

* Um die beiden Protonengruppen auseinanderhalten zu können, wurde die Nomenklatur gemäß der obenstehenden Formel vorgenommen. Das ABMX-System kann nicht vollständig gelöst werden kann, da im AB-Teil mehrere Linien zusammenfallen.

3-Chlor-4-hexyl-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2H)-on **27c**

Aus 270 mg 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25i** nach **AAV 8**

Ausbeute: 32 % (80 mg), gelbes Öl

IR: 1645 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

(das Spektrum enthält ein ABMX- und ein ABX-System)*

0,84-0,87 (m, 3H, CH_3); 1,24-1,34 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$);

1,53-1,66 (m, 2H, $\text{N-CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,08-3,15 (m, 1H, N-CH_2);

3,79 (dd, $J_{\text{BX}} = 7,2$ Hz, $J_{\text{AB}} = 11,4$ Hz, 1H, S-CH_2); 3,86 (dd,

$J_{\text{AX}} = 7,6$ Hz, $J_{\text{AB}} = 11,4$ Hz, 1H, S-CH_2); 4,15 (m, 1H,

N-CH_2); 5,20 (dd, $J_{\text{AX}} = 7,6$, $J_{\text{BX}} = 7,2$, Hz, 1H, CH); 7,31-7,95

(m, 4H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

13,77 (CH_3); 21,88 (CH_2); 25,78 (CH_2); 27,60 (CH_2); 30,84

(CH_2); 45,69 (S-CH_2); 48,79 (N-CH_2); 59,37 (CH);

126,17, 127,68, 129,70, 132,27 (4C tert., arom.); 128,00,

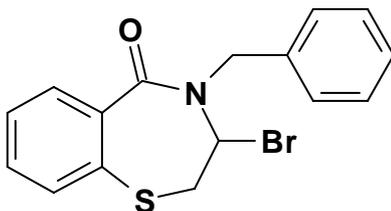
132,82 (2C quart., arom.); 161,14 (C=O)

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNOS}$ [297,84]

Ber. [%]: C 60,49 H 6,77 N 4,70 S 10,76

Gef. [%]: C 61,12 H 6,95 N 4,59 S 10,41

* Das ABMX-System kann nicht gelöst werden, da die Signale als symmetrische Multipletts erscheinen, bei denen mehrere Signallinien zusammengefallen sind. Insofern werden nur die chemischen Verschiebungen der betreffenden Protonen angegeben.

4-Benzyl-3-brom-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2H)-on 28

Aus 2,32 g 2-[(2,2-Dimethoxyethyl)sulfanyl]benzamid **25a** nach **AAV 8** mit 33 %iger Bromwasserstoffsäure in Eisessig erhalten.

Ausbeute: 86 % (2,10 g), braunes Öl

IR: 1645 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, S-CH₂); 4,49 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, Ph-CH₂); 5,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, CH); 5,34 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, Ph-CH₂); 7,27-8,00 (m, 9H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

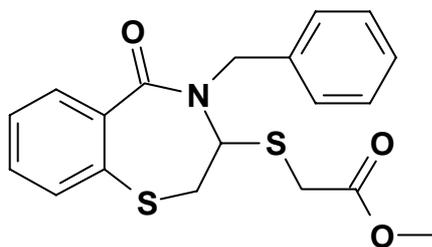
35,18 (S-CH₂); 52,65 (Ph-CH₂); 59,95 (CH); 126,77, 127,72, 127,93, 128,30, 128,91, 130,39, 133,07 (9C tert., arom.); 128,00, 133,35, 137,65 (3C quart., arom.); 161,77 (C=O)

C₁₆H₁₄BrNOS [348,26]

Ber. [%]: C 55,18 H 4,05 N 4,02 S 9,21

Gef. [%]: C 55,34 H 4,24 N 3,97 S 9,26

[(4-Benzyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-3-yl)sulfanyl]essigsäuremethylester **29**



Aus 280 mg Verbindung **28**

Ausbeute: 54 % (160 mg), gelbes Öl

IR: 1737 cm^{-1} , 1643 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

3,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, S- CH_2 -CH); 3,46 (s, 3H, CH_3); 3,67 (s, 2H, S- CH_2); 4,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ph- CH_2); 4,91-4,93 (m, 1H, CH); 4,98-5,02 (m, 1H, Ph- CH_2); 7,26-8,62 (m, 9H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

32,69, 40,91 (2C, S- CH_2); 44,61 (Ph- CH_2); 52,94 (CH_3); 62,71 (CH); 128,07, 128,73, 129,67, 129,80, 129,95, 131,96, 134,64 (9C tert., arom.); 138,75, 139,20, 141,27, (3C quart., arom.); 170,08, 171,18 (2C, C=O)

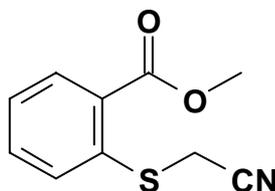
$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ [373,48]

Ber. [%]: C 61,10 H 5,13 N 3,75 S 17,17*

* Diese Verbindung konnte nicht analysenrein erhalten werden.

4.3.5 Darstellung von 4-Amino-2-oxo-1,2-dihydrodibenzo[*b,d*]thiophen-3-carbonsäuremethylester **33** (Abschnitt 3.6)

2-[(Cyanomethyl)sulfanyl]benzoesäuremethylester **30**



50 mmol Thiosalicylsäure werden wie bei Verbindung **19** beschrieben behandelt (Abschnitt 4.2.9). Der Thiol-ester wird in 100 mL abs. Aceton aufgenommen, mit 100 mmol wasserfreiem Kaliumcarbonat und 1,75 mmol Kaliumiodid versetzt. Unter Rühren bei Raumtemperatur werden nach 15 Minuten 75 mmol Chloracetonitril zugetropft (die gelbe Lösung verfärbt sich allmählich nach weiß) und für drei Stunden gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird je zweimal mit 30 mL 1*N*-NaOH und 30 mL Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bis auf wenige Milliliter entfernt. Nach Zusatz von Petrolether kristallisiert die Verbindung aus und wird mit Petrolether abgesaugt.

Aus 7,7 g Thiosalicylsäure **1**

Ausbeute: 79 % (8,2 g), weiß, glänzend, kristallin

Smp.: 121,3 °C

IR: 2245 cm⁻¹ (CN), 1693 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,86 (s, 3H, CH₃); 4,30 (s, 2H, CH₂); 7,36-8,00 (m, 4H, arom.)

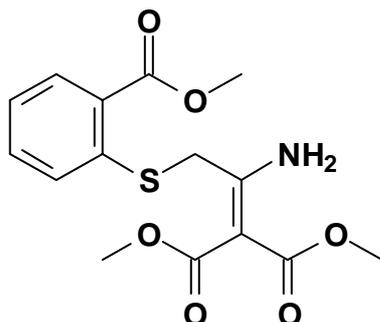
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

16,41 (CH₂); 52,29 (CH₃); 52,69 (OCH₃); 117,72 (C quart, CN); 125,37, 125,79, 131,06, 133,17 (4C tert., arom.); 126,99, 137,50 (2C quart., arom.); 165,85 (C=O)

C₁₀H₉NO₂S [207,25]

Ber. [%]: C 57,96 H 4,38 N 6,76 S 15,47

Gef. [%]: C 57,67 H 4,50 N 6,66 S 15,45

(1-Amino-2-{{2-(methoxycarbonyl)phenyl}sulfanyl}ethyliden)malonsäure-dimethylester **31**

Eine Lösung aus 20 mmol Nitril **30** und 30 mmol Malonsäuredimethylester in 50 mL abs. Ethylacetat wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre gerührt. Nach Einspritzen von 40 mmol Zinn(IV)-chlorid wird der Ansatz fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach erfolgter Reaktion (DC-Kontrolle*) ist der Ansatz fest geworden. Durch Zusatz von Ethylacetat wird eine Suspension erzeugt. Diese wird mit 6N-NaOH auf pH ~ 10 eingestellt und der Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird getrennt und die wässrige Phase noch fünfmal mit 40 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das gelb-orange bis grüne Rohöl wird an Kieselgel chromatographiert. Die Elution erfolgt mit einer Mischung aus Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1, Fraktionen werden gesammelt, sobald eine gelbe Substanz eluiert und anschließend vereinigt. Verbindung **31** resultiert analysenrein als gelbes Öl.

Aus 4,15 g Verbindung **30**

Ausbeute: 47 % (3,22 g), gelbes Öl

IR: 3412 cm⁻¹, 3302 cm⁻¹ (NH), 1713 cm⁻¹, 1666 cm⁻¹ und 1607 cm⁻¹ (C=O)

* Elutionsmittel: Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,56 (s, 3H, CH₃); 3,59 (s, 3H, CH₃); 3,83 (s, 3H, CH₃ arom.); 4,04 (s, 2H, CH₂); 7,27-7,89 (m, 4H, arom.); 7,95 (s, 1H, NH₂); 8,66 (s, 1H, NH₂)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

34,49 (CH₂); 51,07 (CH₃); 51,68 (CH₃); 52,55 (CH₃ arom.); 91,31 (C quart., C=C); 125,33, 127,06, 131,03, 133,17 (4C tert., arom.); 128,15, 140,00 (2C quart., arom.); 163,08 (C quart., C=C); 166,44 (C=O, arom.); 167,95, 168,39 (2C, C=O, Malonat)

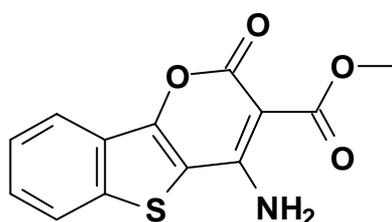
C₁₅H₁₇NO₆S [339,36]

Ber. [%]: C 53,09 H 5,05 N 4,13 S 9,45

Gef. [%]: C 53,22 H 5,24 N 3,97 S 9,32

4-Amino-2-oxo-1,2-dihydrodibenzo[*b,d*]thiophen-3-carbonsäuremethylester

33



7 mmol des Esters **31** werden unter Erwärmen in 30 mL abs. Methanol gelöst und mit 3 mmol Natriummethanolat behandelt. Die Lösung wird drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach erfolgter Reaktion (DC-Kontrolle* : Das Edukt zeigt einen R_f-Wert von 0,45, das Produkt von 0,11) wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 150 mL Dichlormethan, ggf. unter Zusatz von 10 % THF, gelöst und zweimal mit 25 mL 1N-HCl extrahiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit jeweils 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die organischen Phasen vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird aus Diethylether / THF umkristallisiert.

* Elutionsmittel: Dichlormethan / Petrolether / Ethylacetat = 6 / 3 / 1

Aus 2,4 g Verbindung **31**

Ausbeute: 50 % (960 mg), hellgrün, glänzend, amorph

Smp.: 256,3 °C

IR: 3348 cm⁻¹, 3192 cm⁻¹ (NH), 1685 cm⁻¹ und 1618 cm⁻¹ (C=O)¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):3,77 (s, 3H, CH₃); 7,55-8,17 (m, 4H, arom.); 8,87 (s, 1H, NH₂); 9,28 (s, 1H, NH₂)¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):51,70 (CH₃); 84,26, 109,38 (C quart., C=C); 122,23, 124,33, 126,14, 12,50 (4C tert., arom.); 128,26, 138,40 (2C quart., arom.); 151,34, 158,02, 158,49 (3C quart.); 169,00 (C=O, exocycl.)C₁₃H₉NO₄S [275,28]

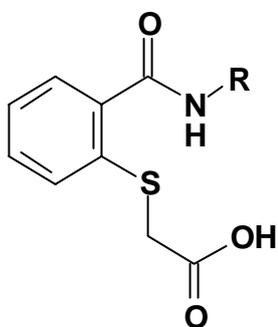
Ber. [%]: C 56,72 H 3,30 N 5,09 S 11,65

Gef. [%]: C 56,68 H 3,04 N 4,94 S 11,53

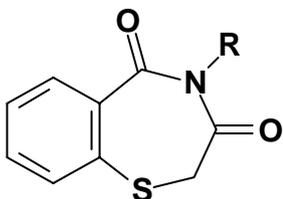
5 Biologische Testungen

5.1 Bestimmung der fungiziden, herbiziden, insektiziden und akariziden Aktivität

Ausgewählte Derivate der (2-[(Amino)carbonyl]phenyl)sulfanyl)essigsäuren (**3Bb**, **3Bc**) und der 1,4-Benzothiazepin-3,5-dione (**4a**, **4b**, **4c**) wurden in der biologischen Abteilung des **Odawara Research Center** der Firma **Nippon Soda Co. (Japan)** auf ihre fungiziden, herbiziden, insektiziden und akariziden Eigenschaften untersucht.



3B	R
b	4-F-PhCH ₂
c	2-Cl-PhCH ₂



4	R
a	PhCH ₂
b	4-F-PhCH ₂
c	2-Cl-PhCH ₂

5.1.1 Untersuchungen zur fungiziden Aktivität

Zur Bestimmung der fungiziden Wirksamkeit wurden sowohl *in vivo*- als auch *in vitro*-Untersuchungen durchgeführt.

5.1.1.1 *Testung der fungiziden Aktivität in vivo*

Zur Bestimmung der *in vivo*-Aktivität wurden junge Setzlinge (im 1-3 Keimblattstadium) mit prüfsubstanzhaltiger Testlösung in 0,01 %iger Konzentration behandelt. Es wurde entweder die ganze Pflanze mit der Testlösung besprüht („Topfmethode“) oder die Blüte („Blütenmethode“) bzw. die Wurzel („Wurzelmethode“) in dieselbige getaucht. Nach Trocknung bei Raumtemperatur wurden die Setzlinge mit den Sporen (oder Sporensuspensionen) der verschiedenen pathogenen Pilze beimpft. Die Wirksamkeit wurde über den Prozentsatz der nicht erkrankten Pflanzen ermittelt, wobei die Testkonzentration 100 ppm betrug. Tabelle 5-1 informiert über die in den *in vivo*-Tests eingesetzten Krankheitserreger^[107, 108], die hervorgerufene Krankheit, die untersuchte Kulturpflanze sowie die Testmethode.

Tabelle 5-1:

Krankheitserreger	Krankheit	Pflanze	Methode
<i>Venturia inaequalis</i>	Apfelschorf	Apfel	Topf
<i>Botrytis cinerea</i>	Grauschimmel	Kidneybohne	Blüte
<i>Erysiphe graminis</i>	Echter Mehltau	Weizen	Topf
<i>Phytophthora infestans</i>	Kraut- u. Knollenfäule	Tomate	Topf
<i>Puccinia recondita</i>	Braunrost	Weizen	Wurzel

Keine der untersuchten Substanzen zeigte in den *in vivo*-Tests eine nennenswerte Wirksamkeit.

5.1.1.2 Testung der fungiziden Aktivität *in vitro*

Für *in vitro*-Testungen wurden 50 µl Testlösung (100 ppm) in jede Vertiefung einer 96-Loch-Mikrotiterplatte pipettiert und mit dem gleichen Volumen Bakterien-, Pilzsporen- oder Mycelsuspension versetzt. Die Platte wurde bei der jeweils optimalen Temperatur inkubiert und anschließend visuell ausgewertet.

Folgende Testkeime wurden verwendet:

- *Pseudomonas syringae* pv. *Lachrymans* (PL)
- *Pythium aphanidermatum* (PA)
- *Rhizoctonia solani* (RS)
- *Botrytis cinerea*, Benzimidazol-resistent (BC_r)
- *Botrytis cinerea*, Benzimidazol-sensitiv (BC_s)
- *Penicillium italicum* (PI)
- *Cercospora beticola* (CB)
- *Diaporthe citri* (DC)
- *Alternaria alternata* apple pathotype (AA)
- *Gibberella fujikuroi* (GF)
- *Septoria nodorum* (SN)

Das Ergebnis der *in vitro*-Testungen wird in Tabelle 5-2 als antimikrobieller Aktivitäts-Index wiedergegeben.

Tabelle 5-2: Antimikrobieller Aktivitäts-Index

Verbindung	PL	PA	RS	BC _r	BC _s	PI	CB	DC	AA	GF	SN
3Bb	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0
3Bc	0	0	1	5	2	0	0	0	0	3	0
4a	0	0	0	1	0	0	6	0	0	3	2
4b	0	0	0	2	0	0	8	0	0	2	4
4c	0	0	0	3	0	0	6	0	0	3	0

0: kein Effekt, 10: vollständige Wachstumshemmung

Die beachtliche Wirksamkeit des Derivates **4b** sowie der Substanzen **4a** und **4c** gegen *Cercospora beticola* lässt weiterführende Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen viel versprechend erscheinen.

5.1.2 Untersuchungen zur herbiziden Aktivität

Die Testung im Gewächshaus auf herbizide Effektivität erfolgte in zwei Stufen: Zum Einen wurden die Testlösungen auf junge Unkräuter versprüht und zum Anderen auf die keimungsfähigen Samen.

5.1.2.1 „Post-emergence-Test“

In der ersten Testreihe wurden Unkräuter im Keimblattstadium mit den Testlösungen in der Konzentration von 1 kg / ha besprüht. Zwei Wochen nach dieser Behandlung wurde die herbizide Wirksamkeit visuell bestimmt und auf einer Skala von 0 (kein Effekt) bis 10 (Tod der Pflanze) ausgedrückt*.

Für die Testung eingesetzte Unkräuter:

- *Digitaria adscendens* (Da)
- *Setaria faberi* (Sf)
- *Abutilon theophrasti* (At)
- *Amaranthus retroflexus* (Ar)

Tabelle 5-3: Ergebnisse des „post-emergence-Tests“

Verbindung	Da	Sf	At	Ar	Symptome
3Bb	1	0	0	0	Nekrose
3Bc	3	2	2	1	Nekrose
4a	2	0	0	4	Malformation, Nekrose
4b	1	1	0	4	Malformation, Nekrose
4c	2	2	0	2	Nekrose, Gelbfärbung

Auf Grund der geringen Wirksamkeit wurde von einer zweiten Testreihe mit verringerter Substanzkonzentration abgesehen.

* Als Kontrolle dienten die Herbizide Alachlor (4 kg / ha), Atrazin (1 kg / ha) und Glyphosat (1 kg / ha).

5.1.2.2 „Pre-emergence-Test“

Die Samen der oben genannten Unkräuter wurden in einer Tiefe von 5 mm in einen lehmigen Sandboden gesät. Anschließend wurde der Boden mit der Testlösung in einer Konzentration von 1 kg / ha besprüht. Drei Wochen nach der Behandlung wurde die herbizide Aktivität nach obiger Skala visuell bestimmt*.

Tabelle 5-4: Ergebnisse des „pre-emergence Tests“

Verbindung	Da	Sf	At	Ar	Symptome
3Bc	0	0	0	6	Inhibition
4b	0	0	5	10	Nekrose
4c	0	0	0	10	Nekrose

Die Verbindungen **3Bb** und **4a** zeigten keinerlei Wirksamkeit bei allen vier getesteten Pflanzen. Die Imide **4b** und **4c** zeigten eine exzellente herbizide Aktivität gegen *Amaranthus retroflexus*, weshalb stellvertretend für beide mit **4c** noch eine zweite Testreihe durchgeführt wurde. Die Vorgehensweise entsprach der ersten Untersuchung. Die Konzentration der Testlösung wurde auf 250 g / ha und 63 g / ha verringert und diese auf weitere Pflanzensamen** aufgesprüht. Die visuelle Auswertung erfolgte drei Wochen nach der Behandlung. Bei diesen Konzentrationen wies Verbindung **4c** bei keiner der Testpflanzen einen herbiziden Effekt auf.

* Als Kontrolle dienen die Herbizide Alachlor (4 kg / ha), Atrazin (1 kg / ha) und Glyphosat (1 kg / ha).

** *Zea mays*, *Triticum aestivum*, *Digitaria adscendens*, *Setaria faberi*, *Avena sativa*, *Alopecurus myosuroides*, *Abutilon theophrasti*, *Amaranthus retroflexus*, *Chenopodium album*, *Xanthium canadense*, *Galium aparine*.

5.1.3 Untersuchungen zur insektiziden und akariziden Aktivität

Die von Testspezies befallenen Kulturpflanzen wurden mit einer Lösung der zu untersuchenden Substanz (Konzentration 125 ppm) besprüht (bei *Pseudaletia separata* wurden die Samen in imprägnierte Erde gepflanzt) und nach mehreren Tagen die Mortalität der Schädlinge in Prozent bestimmt. Als Referenzsubstanzen dienten Cypermethrin (Konzentration 1,95 ppm) bei Armyworm und Baumwollblattlaus sowie Dicofol (Konzentration 125 ppm) bei der Gemeinen Spinnmilbe.

Tabelle 5-5: Versuchsbedingungen

Insekt	Entwicklungszyklus	Applikation / Einwirkzeit
Armyworm (AW) (<i>Pseudaletia separata</i>)	2. Larvenstadium	Samen behandeln (Zuckermais); 7 Tage
Baumwollblattlaus (BL) (<i>Aphis gossypii</i> Glover)	1. Nymphenstadium	Besprühen (Gurke); 6 Tage
Gemeine Spinnmilbe (GS) (<i>Tetranychus urticae</i> Koch)	adultes Weibchen	Besprühen (Kidney- Bohne); 3 Tage

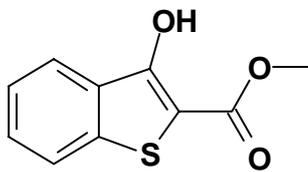
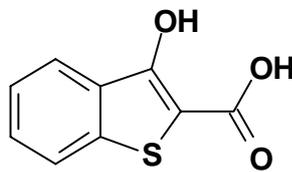
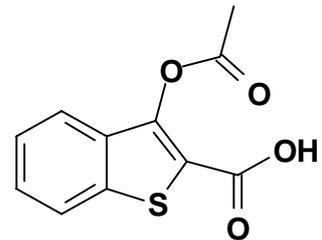
Tabelle 5-6: Mortalität der Schädlinge in Prozent

Verbindung	AW	BL	GS
3Bb	0	41	77
3Bc	0	0	8
4a	0	0	15
4b	0	0	8
4c	0	0	15

Auf Grund der geringen insektiziden und akariziden Aktivität der getesteten Verbindungen wurden keine weiteren Untersuchungen dieser Art durchgeführt.

5.2 Bestimmung der antiinflammatorischen und analgetischen Aktivität

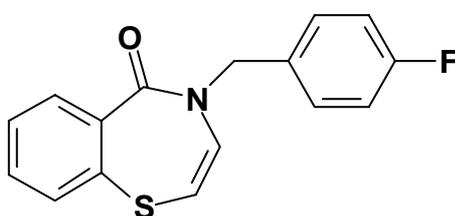
Die Verbindungen **18**, **20** und **21** wurden zur Ermittlung ihrer antiinflammatorischen und analgetischen Eigenschaften bereitgestellt. Die Testung erfolgt im Arbeitskreis von Prof. Dr. G. Dannhardt (Universität Mainz, Institut für Pharmazie). Testergebnisse liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vor.

**18****20****21**

5.3 Bestimmung der zentralnervösen und analgetischen Aktivität

5.3.1 Einleitung

Stellvertretend für die Klasse der 1,4-Benzothiazepin-5(4*H*)-one wurde das Fluor-substituierte Derivat **26b** im Forschungslabor von **Porsolt & Partners Pharmacology** durch die Firma **Schwarz Biosciences (Monheim, Deutschland)** auf ihre pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften untersucht.



5.3.2 Irwin-Test

Zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Substanz auf das zentrale Nervensystem (ZNS) liefert der *Irwin*-Test einen guten Anhaltspunkt^[109]. Dieser besteht aus standardisierten Beobachtungen und Untersuchungen, aus denen vielfältige Informationen über den Zustand der Maus nach Testmittelverabreichung erhalten werden können. Die Methode umfasst das Verhalten betreffende sowie neurologische und autonome Funktionen. Der Vorteil dieser Vorgehensweise liegt darin, dass multiple Messungen am selben Tier durchgeführt werden können, weshalb dieses Verfahren Eingang in die präklinische Arzneimitteluntersuchung gefunden hat.

5.3.2.1 Durchführung

Die Testung wurde gemäß der von *Irwin* beschriebenen Methode durchgeführt. Hierbei wurden die kleinste toxische Dosis sowie die von der Testsubstanz ausgelösten Effekte auf das Verhalten und die physiologischen Funktionen der Maus bestimmt.

Den Versuchstieren der Behandlungsgruppe wurde die Testsubstanz (10 mL / kg Körpergewicht) verabreicht und diese im direkten Vergleich mit der Kontrollgruppe beobachtet (nicht-blinde Bedingungen). Je drei Mäuse bildeten eine Gruppe, welche gleichzeitig untersucht wurden. Die nach *Irwin* standardisierten Beobachtungsparameter waren: Letalität, Krämpfe, Tremor, Straub, Sedation, Exzitation, abnormaler Gang, Sprünge, Störungen der Motorik, Krümmungen, Piloarrektion, Stereotypien (schnüffeln, kauen, Kopfbewegungen), Kopfzucken, Kratzen, Atmung, Aggressivität, Angst, Reaktivität auf Berührung, Muskeltonus, Verlust des Righting-Reflexes, Ptosis, Exophthalmus, Verlust des Greifens, Akinesie, Katalepsie, Verlust des Ziehens, Verlust des Kornealreflexes, Analgesie, Defäkation, Speichelfluss, Tränenfluss, Pupillendurchmesser und rektale Temperatur.

Die Untersuchungen wurden 15, 30, 60, 120 und 180 Minuten sowie 24 Stunden nach Applikation der Testsubstanz vorgenommen. Diese wurde in Konzentrationen von 4, 8, 16, 32 und 64 mg / kg intraplantar (i.p.) verabreicht.

Tabelle 5-7: Effekte der Verbindung **26b** im *Irwin*-Test bei der Maus

Dosis (mg / kg i.p.)				
4	8	16	32	64
<u>↑ Reaktivität auf Berührung</u> 2/3 nach 30' 3/3 nach 60'	<u>↑ Reaktivität auf Berührung</u> 3/3 nach 30' 1/3 nach 60' bis 180'	<u>↑ Reaktivität auf Berührung</u> 1/3 nach 30' bis 60'	<u>↑ Reaktivität auf Berührung</u> 3/3 nach 30' 2/3 nach 60' 3/3 nach 120' bis 180'	<u>↑ Reaktivität auf Berührung</u> 3/3 nach 15' bis 120' 2/3 nach 180'
	<u>Exzitation</u> + 3/3 nach 15' bis 30'	<u>Exzitation</u> + 3/3 nach 15'	<u>Exzitation</u> ++ 3/3 nach 15' + 3/3 nach 30'	<u>Exzitation</u> + 1/3 nach 15' ++ 2/3 nach 15' ++ 3/3 nach 30' + 3/3 nach 60'
	<u>Stereotypien (Schnüffeln)</u> 1/3 nach 15'	<u>Stereotypien (Schnüffeln)</u> 3/3 nach 15'	<u>Stereotypien (Schnüffeln)</u> 3/3 nach 30'	<u>Stereotypien (Schnüffeln)</u> 3/3 nach 15' 2/3 nach 30' 3/3 nach 60'
			<u>Kratzen</u> 1/3 nach 15'	<u>↑ Angst</u> 2/3 nach 15' 1/3 nach 30' 2/3 nach 60'
			<u>Hyperthermie</u> + nach 15'	<u>↑ Muskeltonus</u> 2/3 nach 15' 3/3 nach 30' bis 120'

(X/N) gibt die Anzahl der Mäuse mit dem jeweiligen Symptom an

+ = leichtgradig; ++ = mäßig

5.3.2.2 Ergebnis

Die Verbindung **26b** induzierte im *Irwin*-Test leichte bis mäßige Exzitationen mit Stereotypien und einer erhöhten Reaktivität auf Berührung in einer Dosierung von 8 – 64 mg / kg. Deutliche Effekte wurden ab einer Konzentration von 32 mg / kg verzeichnet, begleitet von gesteigerter Angst und erhöhtem Muskeltonus.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurden die Dosen von 4, 16 und 64 mg / kg für den nachfolgenden Formalin-Pfoten-Test beibehalten.

5.3.3 Formalin-Pfoten-Test

Das Verabreichen von 5 %iger Formalin-Lösung in die Hinterpfote des Versuchstieres ruft zwei spontane Reaktionen hervor: Schütteln und Lecken bzw. Beißen der injizierten Pfote. Wird dieser Test standardisiert, lässt er sich zur Beurteilung der analgetischen Wirkung von Substanzen heranziehen. Man unterscheidet die frühe und die späte Phase (0 bis 10 Minuten bzw. 20 bis 35 Minuten nach der Formalin-Gabe) zur Quantifizierung der antinozizeptiven Eigenschaften^[110].

5.3.3.1 *Durchführung des Formalin-Pfoten-Tests bei der Maus*

Der Test zur Bestimmung der antinozizeptiven und antiinflammatorischen Aktivität erfolgte nach der oben beschriebenen Methode. Den Mäusen wurden intraplantar 25 µL einer 5 %igen Formalin-Lösung in die hintere linke Pfote injiziert. Der ausgelöste Schmerz verursacht bei den Kontrolltieren das Lecken der Pfote. 20 Minuten nach der Applikation wurde für 5 Minuten die Zeit, welche mit Lecken verbracht wurde, gemessen. Es wurde somit die späte Phase untersucht.

Jeweils 10 Mäuse bildeten eine Gruppe. Die Testdurchführung erfolgte blind. Untersucht wurde Verbindung **26b** in den Dosen 4, 16 und 64 mg / kg i.p., welche 30 Minuten vor der Beobachtung, also 10 Minuten vor der Formalin-Gabe, verabreicht wurde. Als Referenzsubstanz diente Morphin (8 mg / kg), das unter den gleichen experimentellen Bedingungen appliziert wurde.

Tabelle 5-8: Effekte von Verbindung **26b** im Formalin-Pfoten-Test (späte Phase) bei der Maus

Verbindung 26b [mg / kg] i.p. 10 Minuten vor Formalin-Gabe	Leck-Zeit [s] (20 bis 25 Minuten nach Formalin-Gabe)	
	Mittelwert \pm Stand. abw.	Abweichung von Kontrolle [%]
Kontrolle	25,0 \pm 6,8	-
4	14,0 \pm 3,8	- 44 %
16	19,1 \pm 5,8	- 24 %
64	9,8 \pm 6,7	- 61 %
Morphin [8 mg / kg]	0,3 \pm 0,3	- 99 %

5.3.3.2 Ergebnis

Die Verbindung **26b** verringerte signifikant die Leck-Zeit in der späten nozizeptiven Phase in der Konzentration von 64 mg / kg verglichen mit der Kontrolle (- 61 %). Sie hatte keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Leck-Zeiten bei den Dosen von 4 mg / kg und 16 mg / kg, obschon sich eine Tendenz zur nicht-Dosis-abhängigen Erniedrigung erkennen ließ*.

Die bemerkenswerte analgetische Wirksamkeit der Substanz **26b** mündete in einer umfangreichen Patentierung beim Europäischen Patentamt. Mit weitreichenden Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen ist im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Geffken bereits begonnen worden.

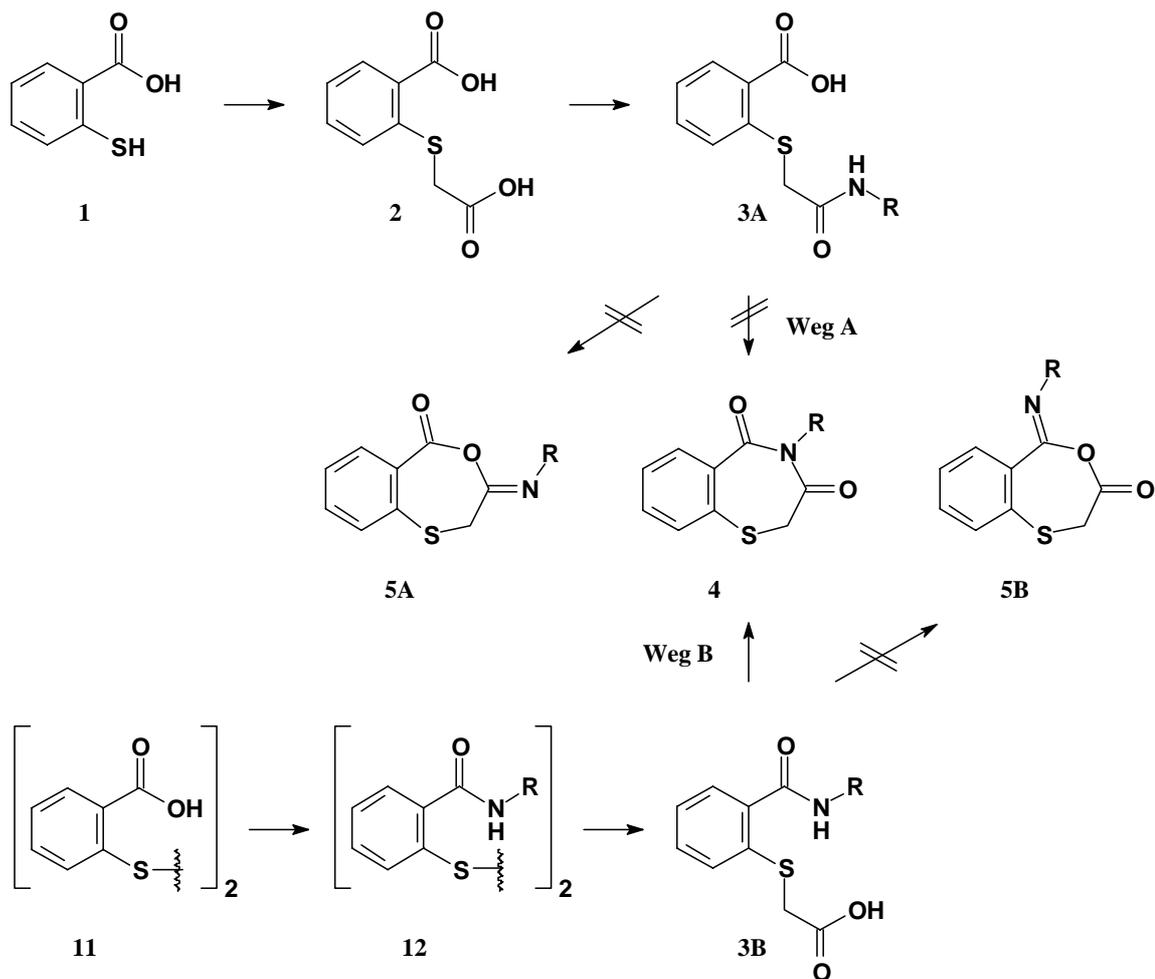
* Die Auswertung erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Tests. Das untersuchte Signifikanzniveau lag für die Konzentration von 64 mg / kg an Verbindung **26b** bei $p < 0,05$ und für Morphin bei $p < 0,001$.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese von unterschiedlichen Ringsystemen aus Thiosalicylsäure. Eine Aufgabenstellung war die Herstellung von 1,4-Benzothiazepin-3,5(2*H*,4*H*)-dionen **4** und die der isomeren Verbindungen **5A** bzw. **5B**.

Thiosalicylsäure (**1**) wurde mit einem Essigsäure-Derivat zu 2-[(Carboxymethyl)sulfanyl]-benzoesäure (**2**) alkyliert, welche in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid einer Aminolyse unterzogen wurde. Hierbei bildete sich stets das Amid **3A** der aliphatischen Carbonsäure. Dieses konnte weder mit Dicyclohexylcarbodiimid, noch mit anderen Aktivierungsreagenzien für Carbonsäuren cyclodehydratisiert werden (s. Schema 1, Weg A).

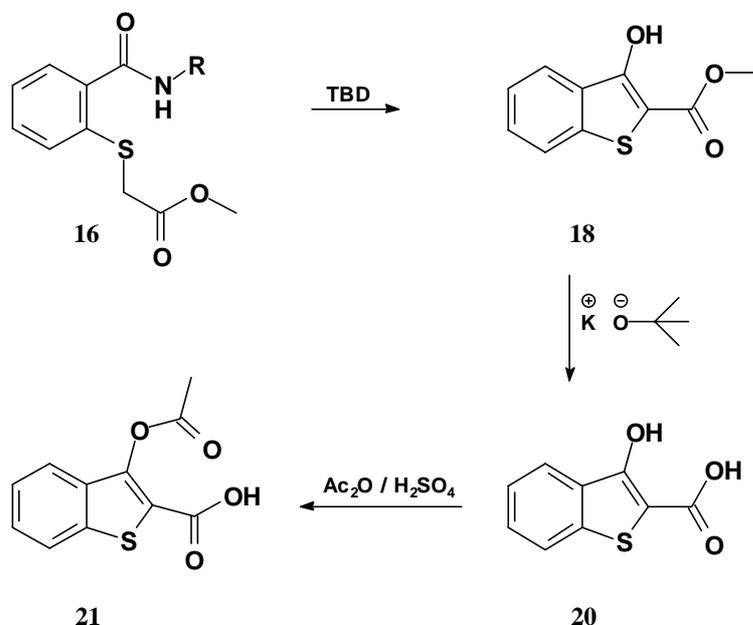
Schema 1:



Die Herstellung der geplanten Imide **4** gelang über 2,2'-Dithiodibenzoesäure (**11**): Nach Aktivierung wurde sie zu Disulfandiylbis-benzamiden umgesetzt. Die Verbindungen **12** ergaben nach Reduktion und Alkylierung die Vorstufen **3B**, welche mit Acetylchlorid cyclisiert werden konnten (s. Schema 1, Weg B). Allerdings entstand ausschließlich das Benzothiazepin vom Imid-Typ **4**. Die Bildung des Isoimides **5B** konnte weder während der Reaktion noch als Produkt unter Zuhilfenahme spektroskopischer Verfahren nachgewiesen werden.

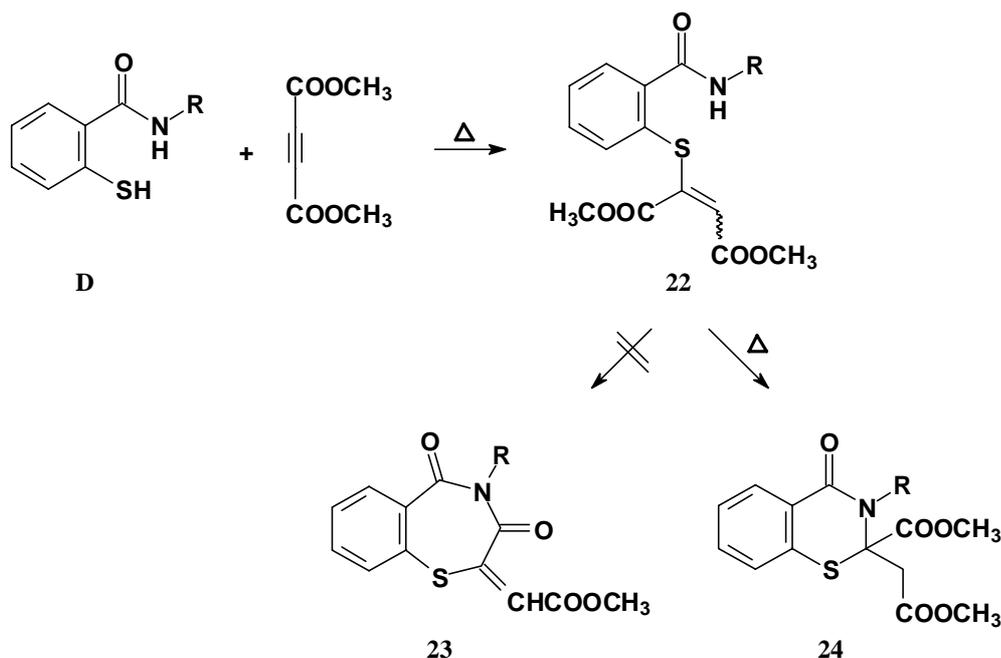
Zur Erschließung von basisch substituierten Benzothiazepin-3,5-dionen **4** wurden die entsprechenden Amid-ester **16** hergestellt. Cyclisierungsversuche, welche mit verschiedenen Derivaten und unterschiedlichen Reagenzien unternommen wurden, lieferten jedoch nicht das angestrebte Ringsystem. Stattdessen entstand unter basischer Katalyse der 3-Hydroxy-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester **18** (s. Schema 2). Dieser wurde für Testungen zur Hemmung der Cyclooxygenase zu **20** verseift und anschließend an der Hydroxylgruppe, zum Acetylsalicylsäure-Analogon **21**, acetyliert.

Schema 2:



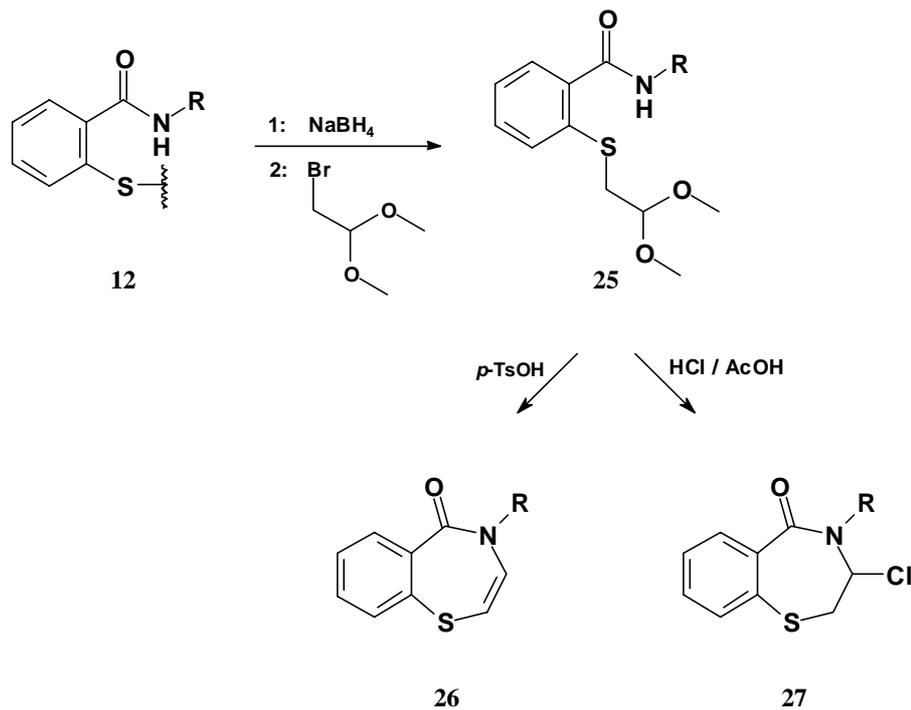
Als weitere Synthesevariante wurde Dimethyl-acetylendicarboxylat an die Thiolgruppe von **D** addiert (s. Schema 3). Das Addukt ließ sich allerdings nicht zum siebengliedrigen Imid **23** cyclocondensieren. Als Produkt bildete sich das sechsgliedrige Benzothiazinon **24**.

Schema 3:



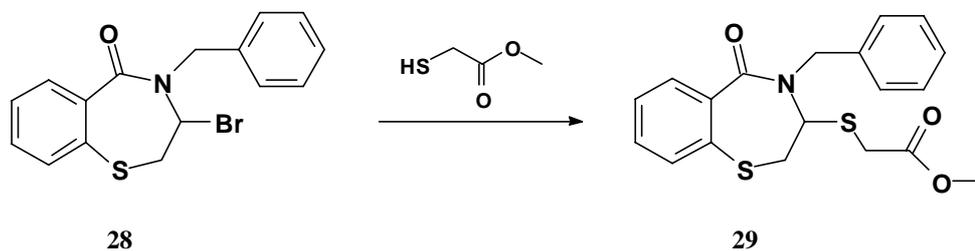
Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden *N*-substituierte 1,4-Benzothiazepin-5(4*H*)-one **26** hergestellt (s. Schema 4). Hierfür wurden die Disulfide **12** als Zwischenverbindungen genutzt, welche reduziert und anschließend mit Bromacetaldehyd-dimethylacetal zu **25** alkyliert wurden. Diese führten nach Umsetzung mit *p*-Toluensulfonsäure zum gewünschten Heterocyclus **26**. Wurde der Ringschluss von Verbindungen **25** mit einer Mischung aus konzentrierter Salzsäure und Eisessig unternommen, so entstand das *N*,*Cl*-Acetal **27**, welches formal als Additionsprodukt von **26** und HCl aufgefasst werden kann.

Schema 4:



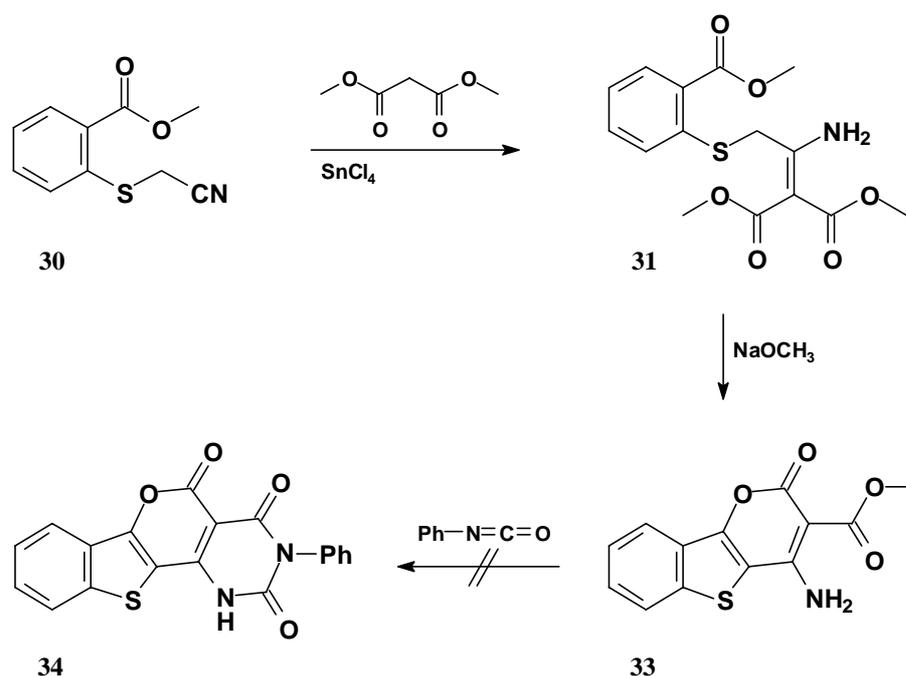
Nukleophile Substitutionsreaktionen, bei denen der Austausch des Chloratoms in **27** gegen *O*-Nukleophile bewerkstelligt werden sollte, blieben ohne Erfolg. Das zur Erhöhung der Reaktivität hergestellte Brom-Derivat **28** lieferte unter drastischen Bedingungen mit Mercaptoessigester das Substitutionsprodukt **29** (s. Schema 5).

Schema 5:



Die Zinn(IV)-chlorid-katalysierte Additionsreaktion von Malonsäuredimethylester an **30** erbrachte den Enamino-triester **31** (s. Schema 6). Dieser lieferte bei der Umsetzung mit Natriummethanolat den Tricyclus **33**. Versuche, durch Reaktion mit Phenylisocyanat den Tetracyclus **34** aufzubauen, blieben erfolglos.

Schema 6:



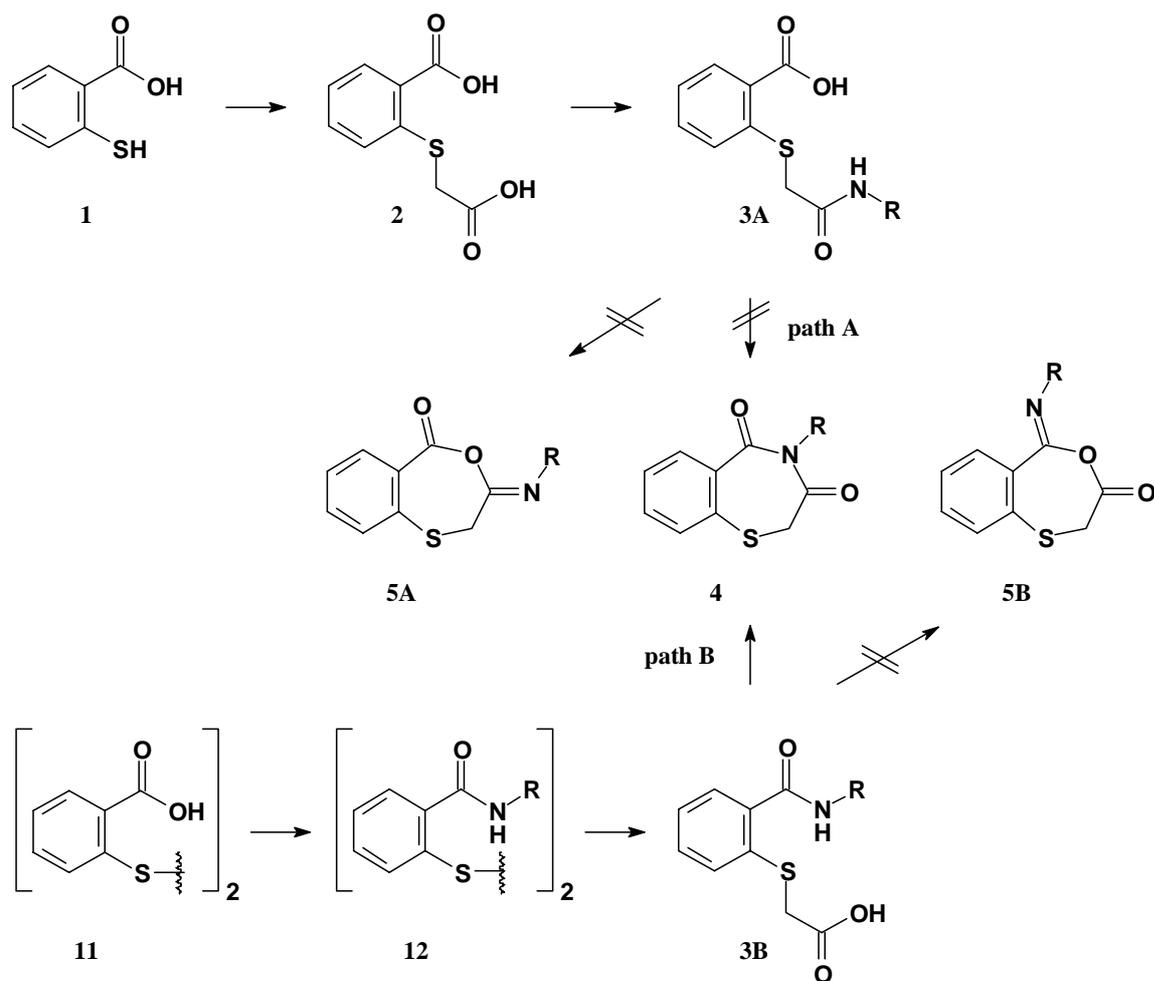
Ausgewählte Substanzen wurden auf ihre fungiziden, herbiziden, insektiziden und akariziden Eigenschaften untersucht. Einige Derivate der Imide **4** wiesen eine gute fungizide sowie exzellente herbizide Wirkung auf. Die Verbindung **26b** wurde mittels *Irwin*- und Formalin-Pfoten-Test bei der Maus auf ihre Aktivität auf das zentrale Nervensystem sowie eine analgetische Wirksamkeit getestet. Sie zeigte ein bemerkenswertes analgetisches Potenzial, was in einer umfangreichen Patentierung der Substanzgruppe mündete.

7 Summary

This work deals with heterocyclic systems derived from thiosalicylic acid. The synthesis was especially aimed at the 1,4-benzothiazepin-3,5-diones **4** and their isomeric compounds **5A** respectively **5B**.

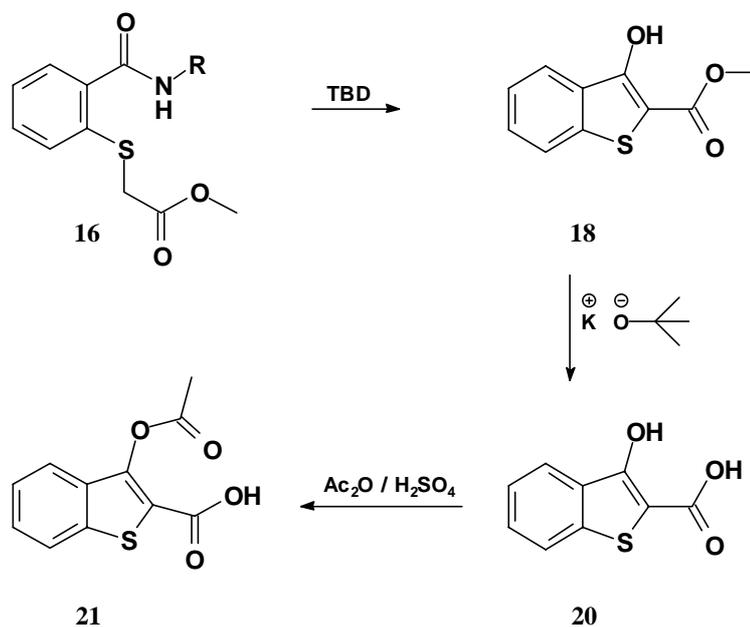
The alkylation of thiosalicylic acid (**1**) with an acetic acid derivative to compound **2** was followed by aminolysis in the presence of dicyclohexylcarbodiimide. This reaction resulted in the formation of the amide **3A**. The ring closure of this compound could neither be effected by dicyclohexylcarbodiimide treatment nor by other activating reagents for carboxylic acids (scheme 1, path A).

SCHEME 1:



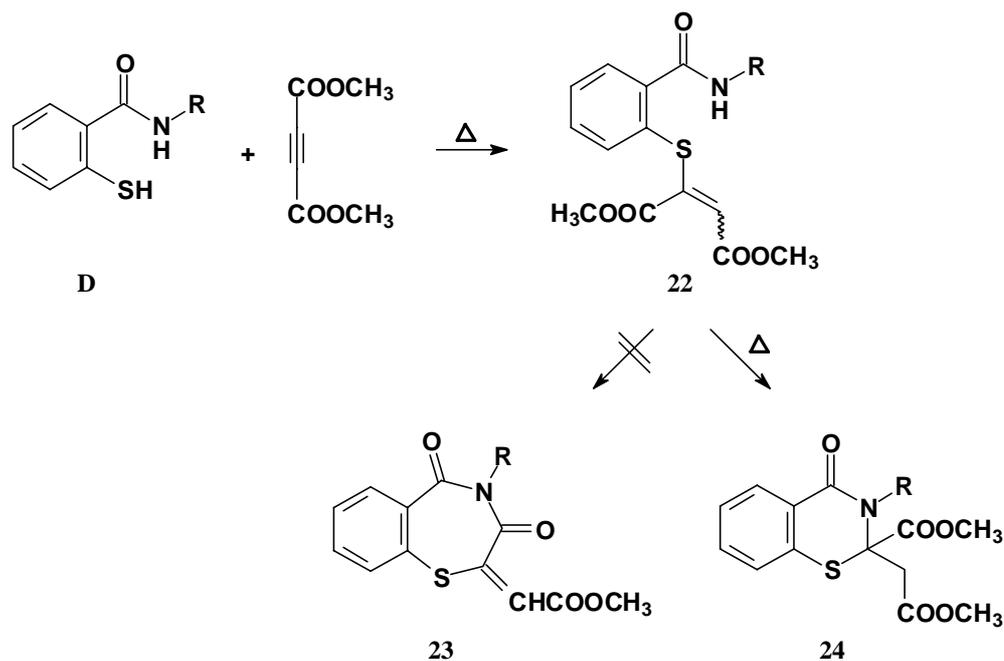
Successful condensation resulting in the desired imides **4** was performed by use of 2,2'-dithiodibenzoic acid (**11**). The activation and subsequent reaction with different amines led to the disulfanediylbis-benzamides **12** which after reduction and alkylation gave the compounds **3B**. Cyclocondensation was carried out in refluxing acetylchloride (scheme 1, path B). Formation of the isoimide type **5B** could not be observed by spectroscopic methods at all.

In order to obtain benzothiazepin-3,5-diones **4** with basic side chains the appropriate amide-esters **16** were prepared. Efforts on cyclocondensation, undertaken with different derivatives and varying reaction conditions did not result in seven-membered heterocycles. Instead methyl 3-hydroxy-1-benzothiophene-2-carboxylate **18** was formed under base catalysis (scheme 2). After ester-cleavage and subsequent acetylation at the hydroxy-group compound **21**, as an analogue of acetylsalicylic acid, was ready for antiinflammatory and analgesic testing.

SCHEME 2:

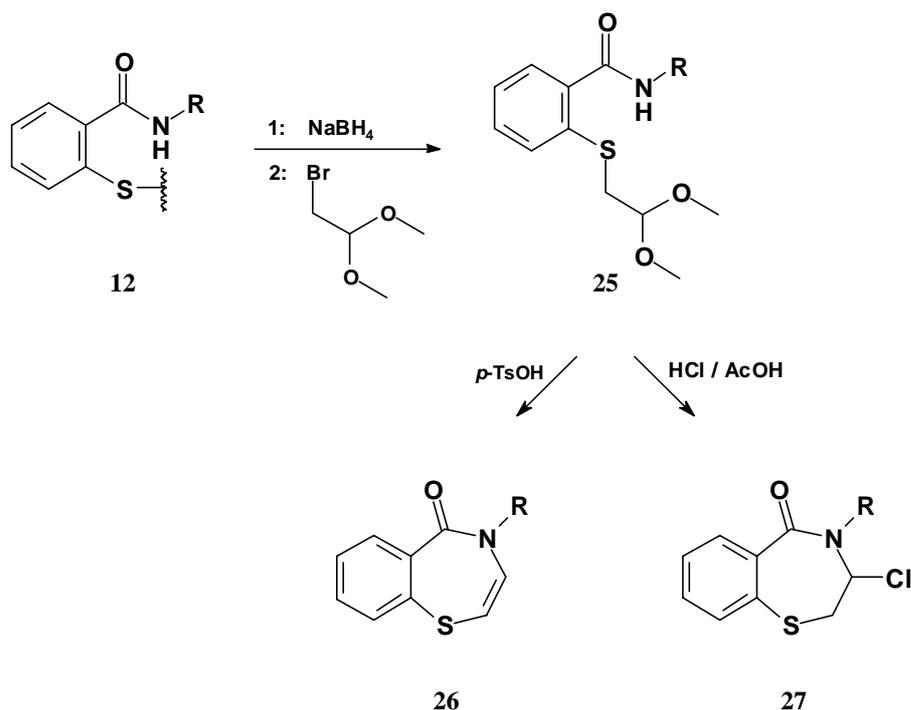
The addition of the thiol-function of compound **D** to dimethyl acetylenedicarboxylate was undertaken in order to form analogues of compound **4**. Unfortunately, the adduct **22** was inert to cyclisation into the desired seven-membered ring system **23**. The reaction gave the six-membered benzothiazinone **24**.

SCHEME 3:



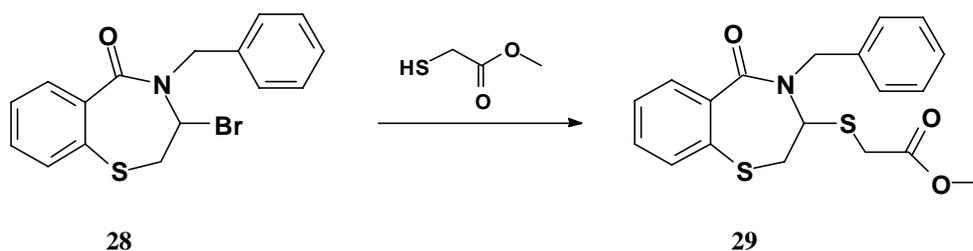
In the second part of this work the synthesis of *N*-substituted 1,4-benzothiazepin-5(4*H*)-ones **26** was accomplished (scheme 4). The disulfides **12** were used for this purpose. After reduction and alkylation with bromoacetaldehyde dimethyl acetal they furnished the precursors **25**. These underwent cyclocondensation in the presence of *p*-toluenesulfonic acid to the desired heterocycles **26**. Attempts to accomplish the ring closure with hydrochloric and acetic acid led to the *N*,*Cl*-acetal **27**.

SCHEME 4:



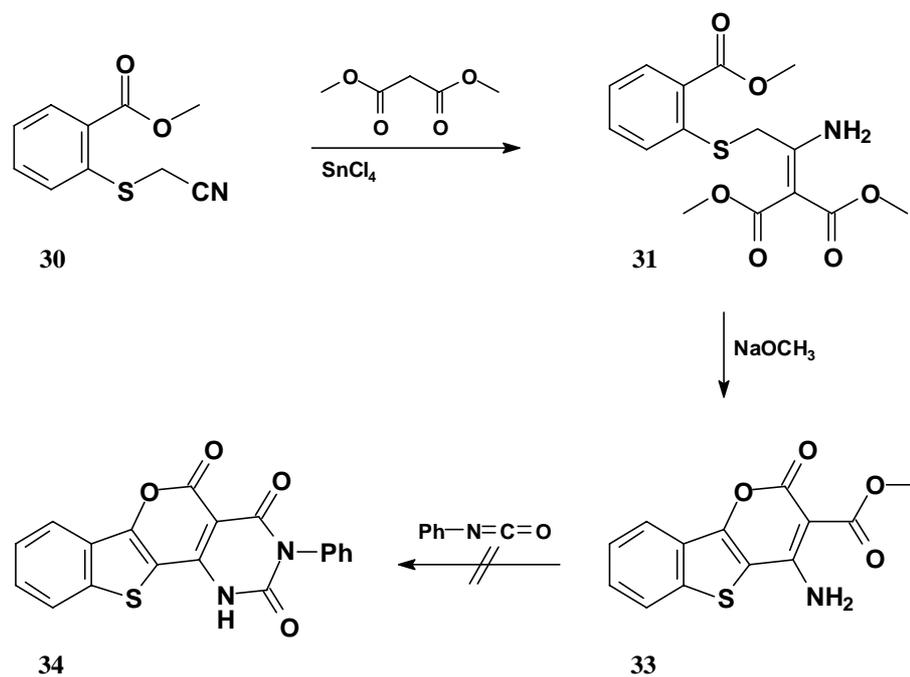
Reactions undertaken to substitute the chlorine atom in compound **27** for *O*-nucleophiles failed. Even the more reactive bromine derivative **28** required drastic reaction conditions with thioacetic acid ester to effect the substitution (scheme 5).

SCHEME 5:



Tin(IV)-promoted addition of dimethyl malonate to compound **30** led to the enamino-triester **31** (scheme 6). The reaction of **31** with methoxide in methanol yielded the tricyclic system **33**. All attempts to form the heterocycle **34** with phenylisocyanate were in vain.

SCHEME 6:



Selected substances were tested for their fungicidal, herbicidal, insecticidal and acaricidal activity. Some derivatives of the imide **4** showed good fungicidal and excellent herbicidal properties. 4-(4-fluorobenzyl)-1,4-benzothiazepin-5(4*H*)-one (**26b**) was evaluated in the *Irwin* and formalin paw tests in the mouse, morphine was used as reference. The substance **26b** displayed remarkable analgesic effects, which culminated in extensive patent registration.

8 Literaturverzeichnis

1. Ziegler, E., Hanus, H. D., *Monatsh. Chem.* **95**, 1053 (1964).
2. Ziegler, E., Hanus, H. D., *Monatsh. Chem.* **96**, 411 (1965).
3. Ziegler, E., Kollenz, G., Kappe, Th., *Monatsh. Chem.* **99**, 804 (1968).
4. Kametani, T., Higa, T., Loc, C. V., Ihara, M., Fukumoto, K., *Chem. Pharm. Bull.* **25**, 2735 (1977).
5. Benedini, F., Bertolini, G., Ferrario, F., Guindani, R., Sala, A., *J. Heterocycl. Chem.* **31**, 1589 (1994).
6. Crum, J. D., Franks, J. A., *J. Heterocycl. Chem.* **2**, 37 (1965).
7. Kamei, K., Maeda, N., Ogino, R., Koyama, M., Nakajima, M., Tatsuoka, T., Ohno, T., Inoue, T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 595 (2001).
8. CIBA-Geigy A.-G. (Schenker, K., 21.03.1968), CH 1968505852, *Chem. Abs.* **75**, 98600s (1971).
9. CIBA-Geigy A.-G. (Schenker, K., 21.03.1968), CH 1968505850, *Chem. Abstr.* **72**, 31861x (1970).
10. Kwiecien, H., *Pol. J. Chem.* **70**, 733 (1996).
11. Kulkarni, N. N., Kulkarni, V. S., Lele, S. R., Hosangandi, B. D., *Tetrahedron* **44**, 5145 (1988).
12. Egawa, H., Kataoka, M., Shibamori, K., Miyamoto, T., Nakano, J., Matsumoto, J., *J. Heterocycl. Chem.* **24**, 181 (1987).
13. Krishnan, R., Lang, S. A., Siegel, M. M., *J. Heterocycl. Chem.* **23**, 1801 (1986).
14. Akssira, M., Kasmi, H., Dahdouh, A., Boumzebra, M., *Tetrahedron Lett.* **33**, 1887 (1992).
15. Corral, C., Madronero, R., Vega, S., *J. Heterocycl. Chem.* **14**, 99 (1977).
16. Gates, M., *J. Org. Chem.* **45**, 1675 (1980).
17. Cho, N. S., Song, K. Y., Parkanyi, C., *J. Heterocycl. Chem.* **26**, 1807 (1989).
18. Delisle, A., *Chem. Ber.* **22**, 2205 (1889).
19. Claasz, M., *Chem. Ber.* **45**, 2424 (1912).
20. Sumikin Chemical Co., Ltd., Japan (Yokota, K., 19.12.2000), JP 2002187878, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 7 (2002).
21. Air Water Chemical Inc., Japan (Yokota, K., 11.12.2002), US 2004116734, *U.S. Pat. Appl. Publ.*, 6 (2004).
22. McClelland, E. W., Rose, M. J., Bartlett, R. G., *J. Chem. Soc.* **1940**, 325.
23. Stacy, G. W., Villaescusa, F. W., Wollner, T. E., *J. Org. Chem.* **30**, 4074 (1965).
24. Tafel, K. A., Bates, D. K., *J. Org. Chem.* **57**, 3676 (1992).

25. Ibrahim, N. S., Abed, N. M., Kandeel, Z. E., *Heterocycles* **22**, 1677 (1984).
26. Wagner, G., Richter, P., *Pharmazie* **22**, 611 (1967).
27. Ponci, R., Baruffini, A., Gialdi, F., *Farmaco, Ed. Sci.* **19**, 515 (1964).
28. McClelland, E. W., Rose, M. J., Stammers, D. W., *J. Chem. Soc.* **1948**, 81.
29. Hofmann, H., Fischer, H., *Chem. Ber.* **121**, 2147 (1988).
30. Johnson, W., Littler, S. Skene, C., *Heterocycles* **36**, 1471 (1993).
31. Beck, K., *Dissertation (in Vorbereitung) Hamburg* (2005).
32. Jakob, F., Schlack, P., *Chem. Ber.* **96**, 88 (1963).
33. Garofalo, A., Campiani, G., Fiorini, I., Nacci, V., *Farmaco* **48**, 275 (1993).
34. Katritzky, A. R., Xu, Y.-J., He, H.-Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 592.
35. Pei, Y., Lilly, M. J., Owen, D. J., D'Souza, L. J., Tang, X., Yu, J., Nazarbaghi, R., Hunter, A., Anderson, C. M., Glasco, S., Ede, N. J., James, I. W., Maitra, U., Chandrasekaran, S., Moos, W. H., Ghosh, S. S., *J. Org. Chem.* **68**, 92 (2003).
36. Szabó, J., Fodor, L., Katócs, Á., Bernáth, G., Sohár, P., *Chem. Ber.* **119**, 2904 (1986).
37. Polívka, Z., Holubek, J., Svátek, E., Dlabac, A., Pucek, D., Sedivý, Z., Protiva, M., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **48**, 1465 (1983).
38. Palazzo, S., Giannola, L. I., Caronna, S., *J. Heterocycl. Chem.* **11**, 839 (1974).
39. Warawa, E. J., Migler, B. M., Ohnmacht, C. J., Needles, A. L., Gatos, G. C., McLaren, F. M., Nelson, C. L., Kirkland, K. M., *J. Med. Chem.* **44**, 372 (2001).
40. Liégeois, J.-F. F., Rogister, F. A., Bruhwylér, J., Damas, J., Nguyen, T. P., Inarejos, M.-O., Chleide, E. M. G., Mercier, M. G. A., Delarge, J. E., *J. Med. Chem.* **37**, 519 (1994).
41. Bose, A. K., Hoffmann, W. A., Manhas, M. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 2343.
42. Geffken, D., Kämpf, H.-J., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **318**, 587 (1985).
43. Khorana, H. G., *Chem. Rev.* **53**, 145 (1953).
44. Kurzer, F., Douraghi-Zadeh, K., *Chem. Rev.* **67**, 107 (1967).
45. Mikolajczyk, M., Kielbasinski, P., *Tetrahedron* **37**, 233 (1981).
46. Williams, A., Ibrahim, T. I., *Chem. Rev.* **81**, 589 (1981).
47. Zetsche, F., Baum, G., *Chem. Ber.* **75B**, 100 (1942).
48. Zetsche, F., Meyer, H. E., Overbeck, H., Lindler, H., *Chem. Ber.* **71B**, 1516 (1938).
49. Smith, M., Moffatt, J. G., Khorana, H. G., *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 6204 (1958).

50. Balcom, B. J., Petersen, N. O., *J. Org. Chem.* **54**, 1922 (1989).
51. Jeschkeit, H., Strube, M., *J. Prakt. Chem. (Leipzig)* **326**, 638 (1984).
52. DeTar, D. F., Silverstein, R., *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1020 (1966).
53. Roderick, W. R., Bhatia, P. L., *J. Org. Chem.* **28**, 2018 (1963).
54. Kim, S., Lee, J. I., Ko, Y. K., *Tetrahedron Lett.* **25**, 4943 (1984).
55. Hanker, J. S., Katzoff, L., Rosen, H. R., Seligman, M. L., Ueno, H., Seligman, A. M., *J. Med. Chem.* **6**, 288 (1966).
56. El-Barbary, A. A., Clausen, K., Lawesson, S.-O., *Tetrahedron* **36**, 3309 (1980).
57. List, R., Stein, M., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **31**, 1670 (1898).
58. Reissert, A., Manns, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **61**, 1312 (1928).
59. Nacci, V., Garofalo, A., Anzini, M., Campiani, G., *J. Heterocycl. Chem.* **25**, 1007 (1988).
60. Goel, A., Mazur, S. J., Fattah, R. J., Hartman, T. L., Turpin, J. A., Huang, M., Rice, W. G., Appella, E., Inman, J. K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 767 (2002).
61. Shinkai, H., Maeda, K., Yamasaki, T., Okamoto, H., Uchida, I., *J. Med. Chem.* **43**, 3566 (2000).
62. Böshagen, H., *Chem. Ber.* **99**, 2566 (1966).
63. Böshagen, H., Geiger, W., *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **17**, 325 (1983).
64. D'Amico, J. J., *J. Org. Chem.* **26**, 3436 (1961).
65. Overman, L. E., Smoot, J., Overman, J. D., *Synthesis* **1974**, 59.
66. Ling, K.-Q., Chen, X.-Y., Fun, H.-K., Huang, X.-Y., Xu, J.-H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 4147.
67. Stiz, D. S., Souza, M. M., Golin, V., Neto, R. A. S., Correa, R., Nunes, R. J., Yunes, R. A., Cechinel-Filho, V., *Pharmazie* **55** (2000).
68. Lowe, J. A., *Synth. Comm.* **16**, 547 (1986).
69. Hoogewerff, S., Dorp, W. A., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **13**, 93 (1894).
70. Hoogewerff, S., Dorp, W. A., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **12**, 12 (1893).
71. Hoogewerff, S., Dorp, W. A., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **14**, 252 (1895).
72. Fletcher, T. L., Pan, H.-L., *J. Org. Chem.* **26**, 2037 (1961).
73. Boyd, G. V., Monteil, R. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 1338.
74. Cignarella, G., Nathansohn, G., Occelli, E., *J. Org. Chem.* **26**, 2747 (1961).
75. Cheikh, B. A., Craine, L. E., Recher, S. G., Zemlicka, J., *J. Org. Chem.* **53**, 929 (1988).
76. Sasaki, K., Tashima, Y., Nakayama, T., Hirota, T., *J. Heterocycl. Chem.* **28**, 269 (1991).

77. Geffken, D., Willmann, W., *Pharmazie* **48**, 407 (1993).
78. Manicke, I. P., Grigel, P., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **264**, 322 (1926).
79. Heindel, N. D., Lemke, T. F., *J. Heterocycl. Chem.* **3**, 389 (1966).
80. Heindel, N. D., Fish, V. B., Ryan, M. F., Lepley, A. R., *J. Org. Chem.* **32**, 2678 (1967).
81. Dolfini, J. E., *J. Org. Chem.* **30**, 1298 (1965).
82. Heindel, N. D., Ko, H. C. C., *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 1007 (1970).
83. Baxter, A. J. G., Ponsford, R. J., Southgate, R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **10**, 429 (1980).
84. Kaye, P. T., Mphahlele, M. J., *Synth. Commun.* **26**, 3677 (1996).
85. Eistert, B., Regnitz, M., Heck, G., Schwall, H. in: *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)* **Bd 10/4**, 740, Georg Thieme, Stuttgart (1968).
86. Bobek, M., *J. Heterocycl. Chem.* **19**, 131 (1982).
87. Marcus, T. E., Gundy, A., Levenson, C. H., Meyer, R. B., *J. Med. Chem.* **31**, 1575 (1988).
88. Friebolin, H., *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, Wiley-VCH, Weinheim (1998).
89. Suhr, H., *Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie*, Springer, Berlin, 63 (1965).
90. Plesch, W., Wiessler, M., *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1494.
91. Katritzky, A. R., Rachwal, S., Rachwal, B., *Synthesis* **1991**, 69.
92. Tanabe, Y., Sanemitsu, Y., *Synthesis* **1988**, 482.
93. Zinner, H., Pinkert, H., *J. Prakt. Chem. (Leipzig)* **317**, 379 (1975).
94. Iwata-Reuyl, D., Basak, A., Townsend, C. A., *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 11356 (1999).
95. Somogyi, L., *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1679.
96. Paulsen, H., Hölck, J.-P., *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1121.
97. Williams, R. M., Armstrong, R. W., Maruyama, L. K., Dung, J.-S., Anderson, O. P., *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3246 (1985).
98. Ploetz, A., *Dissertation Hamburg* (2000).
99. Easton, C. J., Peters, S. C., *Aust. J. Chem.* **43**, 87 (1990).
100. Scavo, F., Helquist, P., *Tetrahedron Lett.* **26**, 2603 (1985).
101. Veronese, A. C., Callegari, R., Morelli, C. F., *Tetrahedron* **51**, 12277 (1995).
102. Tanaka, K., Suzuki, T., Maeno, S., Mitsuhashi, K., *J. Heterocycl. Chem.* **23**, 1535 (1986).
103. Selic, L., Stanovnik, B., *Heterocycles* **51**, 1087 (1999).
104. Sakamoto, M., Fukuda, Y., Kamiyama, T., Kawasaki, T., *Chem. Pharm. Bull.* **42**, 1919 (1994).
105. Furrer, H., Fehlhaber, H.-W., Wagner, R., *J. Heterocycl. Chem.* **31**, 1569 (1994).

106. Chowdhury, A. Z. M. S., Shibata, Y., *Chem. Pharm. Bull.* **49**, 391 (2001).
107. Hoffmann, G. M., Nienhaus, F., Poehling, H.-M., Schönbeck, F., Weltzien, H. C., Wilbert, H., *Lehrbuch der Phytomedizin*, Blackwell, Berlin (1994).
108. Börner, H., *Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, Ulmer, Stuttgart (1997).
109. Irwin, S., *Psychopharmacologia* **13**, 222 (1968).
110. Wheeler-Aceto, H., Cowan, A., *Psychopharmacology (Berlin)* **104**, 35 (1991).

Anhang: Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge

Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes über die toxikologischen Eigenschaften der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien bzw. synthetisierten Verbindungen liegen häufig nicht vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen sind mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Nachfolgend sind die wichtigsten verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach Anhang 6 der Gefahrstoffverordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind.

Lösungsmittel	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Aceton	F	9-16-23-33
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-36/37
Dimethylformamid	T	53-45
<i>N,N</i> -Dimethylsulfoxid	Xi	36/38
Diethylether	F ⁺	9-16-29-33
Eisessig	C	23.2-26-45
Ethanol	F	7-16
Ethylacetat	F	16-23-29-33
Methanol	T, F	7-16-24-45
Petrolether	Xn, F	9-16-23.2-24-33-62
Tetrahydrofuran	Xi, F	16-25-29-33
Toluen	Xn, F	16-25-29-33
Xylen	Xn	25

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Acetanhydrid	C	26-36/37/39-45
Acetylchlorid	F, C	9-16-26-45
Benzylamin	C	26
Bleitetraacetat	F, T, N	53.1-17-26-36/37/39-45-60-61
Bromacetaldehyd-dimethylacetal	Xn	26-36/39
Bromessigsäure-trimethylsilylester	C	26-36/37/39-45
Bromwasserstoffsäure in Eisessig	C	26-36/37/39-45
1,1'-Carbonyldiimidazol	Xn	22-24/25
Chloracetonitril	T, N	45-61
Chloressigsäuremethylester	T	26-37/39-45
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	C	26-36/37/39-45
<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	T	24-26-37/39-45
<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid	T+	24-26-28.1-39-45
<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	F, C	16-26-36/37/39-45-61
Dimethyl-acetylen-dicarboxylat	C	26-27-28.1-36/37/39-45
Kaliumcarbonat	Xn	26-36
Kalium-tert-butylat	F, C	8-16-36/37/39-43.5-45
Malonsäure-dimethylester	Xn	26-36
Natriumborhydrid	F, T	14.2-26-36/37/39-43.6-45
Natriumcarbonat	Xi	22-26
Natriumhydrid	F, C	7/8-26-36/37/39-43.6-45
Natriumhydroxid	C	26-37/39-45
Natriummethoxid	F, C	8-16-26-43.12-45
Phenylisocyanat	T ⁺	26-28
Pyridin	F, Xn	26-28.1
Salzsäure	C	26-36/37/39-45

Schwefelsäure	C	26-30-45
Thionylchlorid	C	26-36/37/39-45
Thiosalicylsäure	Xi	-
<i>p</i> -Toluensulfonsäure	Xi	36/37/38
1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en	C	26-36/37/39-45
Triethylamin	C, F	3-16-26-29-36/37-45
Zinn(IV)-chlorid	C	34-52/53

Lebenslauf

Renata Mesaros
geb. 12.03.1976
in Hamburg

1982 - 1986	Grundschule Breitenfelder Strasse in Hamburg
1986 - 1990	Allgemeine Schule „Kókai Imre“ in Temerin, Jugoslawien
1990 - 1991	Gymnasium „Todor Dukin“ in Becse, Jugoslawien
1991 - 1995	Gymnasium Eppendorf in Hamburg,
06.1995	Allgemeine Hochschulreife
1995 - 1999	Studium der Pharmazie an der Universität Hamburg
11.1999 - 04.2000	Pharmaziepraktikum in der Abteilung Scientific & Regulatory Affairs medical, Beiersdorf AG in Hamburg
05.2000 - 10.2000	Pharmaziepraktikum in der Rosen-Apotheke in Hamburg
12.2000	Approbation zur Apothekerin
04.2001 - 03.2005	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Hamburg, Institut für Pharmazie
04.2001 - 02.2005	Anfertigung einer Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. D. Geffken in der Abteilung „Pharmazeutische Chemie“