

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

101. Jahrg. Nr. 9

S. 2971—3338

Horst Böhme und Bernd Haack

Untersuchungen in der 1.3.4.5-Tetrahydro-2-benzothiepin-Reihe

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 15. März 1968)

Aus γ -Phenyl-propylmercaptan, aliphatischen Aldehyden und Chlorwasserstoff entstehen [α -Chlor-alkyl]-[γ -phenyl-propyl]-sulfide **2**, die mit Aluminiumchlorid unter Ringschluß zu 1.3.4.5-Tetrahydro-2-benzothiepinen **3** reagieren. 1-Chlor-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin (**3e**), durch Einwirkung von Chlor auf **3a** gewonnen, liefert mit Alkyl- oder Arylmagnesiumhalogeniden 1-Alkyl- bzw. 1-Aryl-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepine (**3b**, **3c**, **3d**), mit Alkoholen 1-Alkoxy-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepine (z. B. **3f**) und mit Quecksilber(II)-cyanid 1-Cyan-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin (**3g**), dessen Verseifung zur Carbonsäure **3h** führt.

1.3.4.5-Tetrahydro-2-benzothiepin (**3a**), auch Homoisothiochroman genannt, hat v. Braun¹⁾ erstmals durch Umsetzung von 2-[γ -Brom-propyl]-benzylbromid mit Natriumsulfid gewonnen. Wir schlugen zu seiner Darstellung einen beim Isothiochroman bewährten Weg²⁾ ein und stellten zunächst aus γ -Phenyl-propylmercaptan (**1**), Formaldehyd und Chlorwasserstoff das im Feinvakuum destillierbare Chlor-methyl-[γ -phenyl-propyl]-sulfid (**2a**) dar, das bei der Behandlung mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff den Ring zu **3a** schloß, einer kristallinen Substanz, die bei der Oxydation mit Peressigsäure in das Dioxid **6a** überging.

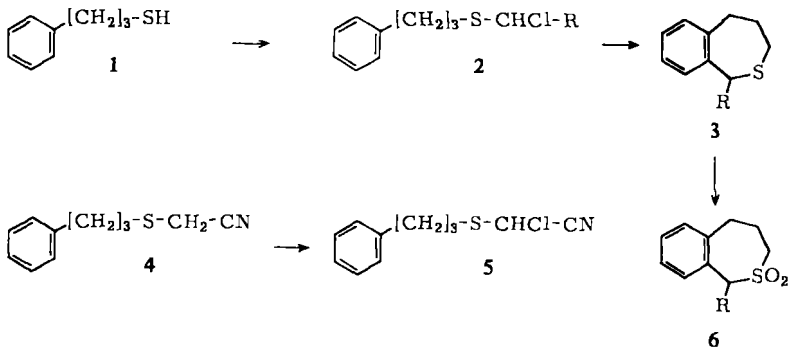
Während der Schmelzpunkt des Sulfons **6a** mit 176—178° den Angaben v. Brauns¹⁾ entsprach, war dies beim Homoisothiochroman (**3a**) selbst nicht der Fall, für das wir statt 95—96° nur 44—45° fanden. Deshalb haben wir **3a** auf dem von v. Braun eingeschlagenen Weg synthetisiert, fanden aber auch hier den etwa 40° niedriger liegenden Schmelzpunkt.

¹⁾ J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2165 (1925).

²⁾ H. Böhme, L. Tils und B. Unterhalt, Chem. Ber. **97**, 179 (1964).

Mittels der neuen Synthese sind auch in 1-Stellung alkylierte Tetrahydro-2-benzothiepine zugänglich. Ausgehend von Paraldehyd gewannen wir nicht unzersetzt destillierbares [α -Chlor-äthyl]-[γ -phenyl-propyl]-sulfid (**2b**) und daraus durch Ringschluß 1-Methyl-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin (**3b**), ein im Feinvakuum destillierbares Öl, aus dem mit Peressigsäure das kristalline Sulfon **6b** entstand. Propionaldehyd lieferte analog [α -Chlor-propyl]-[γ -phenyl-propyl]-sulfid (**2c**) und weiter 1-Äthyl-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin (**3c**) bzw. dessen Sulfon **6c**.

Ließen wir auf **3a** in Kohlenstofftetrachloridlösung bei tiefen Temperaturen molare Mengen Chlor einwirken unter gleichzeitiger Bestrahlung mit einer Quecksilberdampfplampe, so erhielten wir ein nur wenig beständiges, auch im Feinvakuum nicht destillierbares Reaktionsprodukt, dessen Hydrolyse auf ein Monosubstitutionsprodukt hinwies. Der Nachweis, daß 1-Chlor-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin (**3e**) vorlag, gelang durch Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid, die zum 1-Methyl-Derivat **3b** führte; das daraus durch Oxydation mit Phthalmonopersäure gewonnene Sulfon **6b** zeigte mit der auf dem ersten Weg dargestellten Verbindung keine Schmelzpunktsdepression. Über **3e** ließ sich durch Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid auch die 1-Phenyl-Verbindung **3d** gewinnen, eine kristalline Substanz, die auf dem Weg der Kondensation von Benzaldehyd, Chlorwasserstoff und γ -Phenyl-propylmercaptan nicht zugänglich war. Die Oxydation von **3d** mit Peressigsäure lieferte das etwa 100° höher schmelzende Sulfon **6d**.



	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	Cl	OC ₂ H ₅	CN	CO ₂ H	CO ₂ CH ₃

Das 1-Chlor-Derivat **3e** reagierte mit Äthanol in Gegenwart von Pyridin unter Bildung der 1-Äthoxy-Verbindung **3f**. Größeres Interesse verdient die Umsetzung von **3e** mit Quecksilber(II)-cyanid, die zu dem kristallinen Nitril **3g** führte, im IR-Spektrum die Nitrilbande bei 2240/cm aufweisend. Eine zweite, umständlichere Synthese für **3g** ging vom Natriumsalz des γ -Phenyl-propylmercaptans (**1**) aus, das mit Chloracetonitril [γ -Phenyl-propylmercapto]-acetonitril (**4**) lieferte, ein farbloses Öl, dessen Sulfon kristallin war; bei der Einwirkung von Chlor auf **4** in Kohlenstofftetrachloridlösung entstand Chlor-[γ -phenyl-propylmercapto]-acetonitril (**5**), das in Schwefelkohlenstofflösung mit Aluminiumchlorid den Ring zu **3g** schloß.

Das Nitril **3g** ließ sich durch 18stdg. Erhitzen mit konz. Salzsäure/Eisessig zur kristallinen Carbonsäure **3h** verseifen. Mit Diazomethan wurde daraus der im Feinvakuum destillierbare Methylester **3i** dargestellt, der durch Phthalmonopersäure zum kristallinen Sulfon **6i** oxydiert wurde.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, den *Farbenfabriken Bayer AG* für die Überlassung von Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

*Chlormethyl-[\gamma-phenyl-propyl]-sulfid (2a)*³⁾: In das auf -15° gekühlte Gemisch von 76.0 g γ -Phenyl-propylmercaptan (**1**) und 15.0 g Polyoxymethylen wurde unter Rühren bis zur Sättigung Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur des Gemisches nicht über -5° anstieg. Man nahm in Methylenchlorid auf, ließ 12 Std. über Calciumchlorid stehen, engte i. Vak. ein und destillierte den Rückstand. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.2} 112–115°, n_D^{20} 1.5552, die in Berührung mit Wasser hydrolysiert wird und sich nach einigen Tagen gelblich färbt. Ausb. 92 g (92%).

$C_{10}H_{13}ClS$ (200.7) Ber. C 59.84 H 6.53 S 15.95 Cl 17.67

Gef. C 60.15 H 6.35 S 15.30 Cl 17.46 (Hydrolyse)

1.3.4.5-Tetrahydro-2-benzothiepin (3a): Zur Suspension von 25.0 g Aluminiumchlorid in 200 ccm trockenem CS_2 ließ man unter Kühlen mit Eis/Kochsalz und lebhaftem Rühren 30.0 g **2a** tropfen. Danach wurde 20 Min. in der Kältemischung und nach deren Entfernung noch so lange weitergerührt, bis nach etwa 30 Min. das Reaktionsgemisch ein hellbraunes, flockiges Aussehen angenommen hatte. Nun wurde mit Eiswasser hydrolysiert, getrennt, und die wäbr. Phase mit 50 ccm CS_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten Lösungen wurden über Calciumchlorid getrocknet und eingeengt, der Rückstand destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 134–136°, die in der Vorlage kristallin erstarrte. Schmp. 44–45° (aus Äthanol), Ausb. 10.8 g (44%).

$C_{10}H_{12}S$ (164.3) Ber. C 73.12 H 7.36 S 19.52 Gef. C 73.13 H 7.43 S 19.41

2.0 g **3a** wurden mit 3.1 g 30proz. Wasserstoffperoxid und 30 ccm Eisessig auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Eindampfen auf dem Wasserbad erhielt man 2.1 g (88%) farblose Nadeln von *1.3.4.5-Tetrahydro-2-benzothiepin-2,2-dioxid (6a)*, Schmp. 176–178° (aus Äthanol).

$C_{10}H_{12}O_2S$ (196.3) Ber. C 61.19 H 6.16 S 16.34 Gef. C 61.04 H 6.13 S 16.08

1-Chlor-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin (3e): Zu 16.5 g **3a** in 40 ccm CCl_4 tropfte man unter Rühren und Kühlen auf -35° eine gleichfalls gekühlte Lösung von 7.0 g Chlor in 30 ccm CCl_4 , wobei mit einer Quecksilberdampf Lampe bestrahlt und darauf geachtet wurde, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über -10° stieg. Danach wurde noch 10 Min. bestrahlt und gerührt sowie anschließend eine weitere Stde. im Kältebad belassen. Man filtrierte durch Watte und engte das klare, gelbe Filtrat i. Vak. bei höchstens 30° ein. Zurückbleibendes **3e** ist wenig haltbar und nicht unzersetzt destillierbar; es wurde für alle folgenden Versuche als Rohprodukt eingesetzt.

1-Methyl-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin (3b)

1. Das Gemisch von 10.0 g Paraldehyd und 30.0 g **1** wurde auf -20° abgekühlt und sodann unter den früher beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen⁴⁾ mit Chlorwasserstoff gesättigt, wobei

³⁾ Die Substanz ist kürzlich auch von L. A. Paquette, L. S. Wittenbrook und V. V. Kane, J. Amer. chem. Soc. **89**, 4487 (1967), beschrieben worden.

⁴⁾ H. Böhme und H. Bentler, Chem. Ber. **89**, 1464 (1956).

die Temp. nicht über -5° anstieg. Man trennte, trocknete über Calciumchlorid und engte i. Vak. ein. Zurückbleibendes **2b**, nicht unzersetzt destillierbar, wurde direkt unter Rühren und Kühlen zu 45 g *Aluminiumchlorid* in 200 ccm CS_2 getropft. Nach Hydrolyse und Aufarbeiten wie bei **3a** erhielt man 11.8 g (33%) **3b** als farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.1} $82-86^{\circ}$, n_D^{20} 1.5888.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{S}$ (178.3) Ber. C 74.09 H 7.91 S 17.98 Gef. C 73.70 H 7.73 S 17.29

2.0 g **3b** wurden mit 3.0 g 30proz. *Wasserstoffperoxid* und soviel Eisessig, daß ein homogenes Gemisch entstand, auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Eindampfen auf dem Wasserbad wurden 1.8 g (76%) *1-Methyl-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin-2.2-dioxid* (**6b**) als farblose Kristalle vom Schmp. $116-118^{\circ}$ (aus Isopropylalkohol) erhalten.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ (210.3) Ber. C 62.82 H 6.71 S 15.25 Gef. C 62.86 H 6.76 S 15.13

2. Unter Rühren wurde aus 16.5 g **3a** erhaltenes Rohprodukt von **3e** zur Grignard-Lösung aus 2.5 g *Magnesium* und 14.2 g *Methyljodid* in 35 ccm absol. Äther getropft. Danach erhitze man noch 15 Min. auf dem Wasserbad, ließ erkalten, hydrolysierte durch Zugabe von Eis und verd. Salzsäure und arbeitete auf. Die Destillation bei 10^{-2} Torr/59– 63° Badtemp. lieferte 3.5 g (20%) **3b**, gelbstichiges Öl, n_D^{20} 1.5889.

Gef. C 73.06 H 7.70 S 17.30

2.0 g **3b** wurden mit 4.1 g *Phthalmonopersäure*⁵⁾ in absol. Äther versetzt. Man beließ mehrere Tage bei Raumtemp., engte ein und extrahierte den Rückstand mit Chloroform. Farblose Kristalle, Schmp. $116-118^{\circ}$ (aus Äthanol), im Misch-Schmp. mit nach 1. dargestelltem **6b** keine Depression, Ausb. 1.2 g (51%).

Gef. C 62.83 H 6.64 S 15.19

1-Äthyl-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin (**3c**): Aus 40.0 g **1** und 15.0 g *Propionaldehyd* wurde, wie vorstehend unter 1. beschrieben, beim Sättigen mit Chlorwasserstoff **2c** gewonnen und ohne vorherige Reinigung zur Suspension von 38.0 g *Aluminiumchlorid* in 200 ccm CS_2 getropft. Nach Aufarbeiten erhielt man 8.5 g (17%) **3c** als gelbstichige Flüssigkeit vom Sdp._{0.2} $95-97^{\circ}$, n_D^{20} 1.5783.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{S}$ (192.3) Ber. C 74.94 H 8.38 S 16.67 Gef. C 75.32 H 8.26 S 16.85

2.0 g **3c** lieferten bei der Oxydation mit 3.0 g 30proz. *Wasserstoffperoxid* in Eisessig 1.3 g (55%) *1-Äthyl-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin-2.2-dioxid* (**6c**). Farblose Kristalle, Schmp. $105-107^{\circ}$ (aus Isopropylalkohol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (224.3) Ber. C 64.25 H 7.19 S 14.29 Gef. C 63.98 H 6.98 S 14.35

1-Phenyl-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin (**3d**): Unter Rühren wurde aus 16.5 g **3a** erhaltenes Rohprodukt von **3e** zur Grignard-Lösung von 2.4 g *Magnesium* und 15.7 g *Brombenzol* in 50 ccm absol. Äther getropft. Man erhitze anschließend noch 15 Min. auf dem Wasserbad und arbeitete nach der Hydrolyse mit Eis und verd. Salzsäure in üblicher Weise auf. Durch Destillation bei 0.7 Torr/Luftbad $135-160^{\circ}$ und Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man 5.0 g (21%) **3d** in farblosen Kristallen vom Schmp. $55-56^{\circ}$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{S}$ (240.4) Ber. C 79.95 H 6.71 S 13.34 Gef. C 80.03 H 6.79 S 13.18

0.6 g **3d** lieferte bei der Oxydation mit 2.0 g 30proz. *Wasserstoffperoxid* in Eisessig 0.6 g (89%) *1-Phenyl-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin-2.2-dioxid* (**6d**), farblose Kristalle vom Schmp. $150-151^{\circ}$ (aus Äthanol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (272.4) Ber. C 70.55 H 5.92 S 11.77 Gef. C 70.79 H 5.99 S 11.53

⁵⁾ H. Böhme, Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 379 (1937).

1-Äthoxy-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin (3f): Aus 16.5 g **3a** erhaltenes Rohprodukt von **3e** wurde in 60 ccm CCl_4 gelöst und unter Rühren ein Gemisch von 7.0 g absol. *Äthanol* und 10.0 g absol. *Pyridin* zugetropft. Durch Außenkühlung sorgte man dafür, daß die Erwärmung nicht zu heftig wurde. Anschließend wurde noch 1 Stde. auf dem Wasserbad belassen, sodann saugte man ausgeschiedenes Pyridiniumchlorid ab, engte ein und fraktionierte bei 0.2 Torr/110–130° Badtemp. Gelbliches Öl, das sich bei der Aufbewahrung dunkler färbte, n_D^{20} 1.5803, Ausb. 4.5 g (22%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{OS}$ (208.3) Ber. C 69.19 H 7.74 S 15.40 Gef. C 69.55 H 7.65 S 15.47

1-Cyan-1.3.4.5-tetrahydro-2-benzothiepin (3g)

1. Unter Rühren wurde zu aus 16.5 g **3a** erhaltenem Rohprodukt von **3e** 5 ccm Glykoldimethyläther und dann portionsweise 12.7 g feinst zerriebenes *Quecksilber(II)-cyanid* gegeben, wobei sich das Gemisch unter Erwärmen und Aufschäumen braun-schwarz verfärbte. Man rührte unter schwachem Erwärmen noch 1 Stde., extrahierte sodann mit Benzol/Aceton (10:1), wusch die Lösung mit gesätt. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und fraktionierte. Bei 0.1 Torr/130–160° (Luftbad) ging ein farbloses Öl über, das beim Anreiben mit Äther kristallin erstarrte. Schmp. 79–81° (aus Äthanol), Ausb. 5.0 g (26%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NS}$ (189.3) Ber. C 69.80 H 5.86 N 7.40 S 16.94
Gef. C 69.92 H 6.08 N 7.12 S 16.94

2. 14.0 g γ -*Phenyl-propylmercaptan* (**1**) in 100 ccm absol. Äther wurden mit 2.2 g *Natrium* ins Mercaptid übergeführt und die Suspension mit 8.1 g *Chloracetonitril* versetzt, wobei Umsetzung unter Erwärmung und Braunfärbung eintrat. Die Ätherphase lieferte beim Fraktionieren bei 0.2 Torr/130–140° Badtemp. 10.0 g (57%) [γ -*Phenyl-propylmercapto*]-*acetonitril* (**4**), farblose Flüssigkeit, n_D^{20} 1.5517.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NS}$ (191.3) Ber. C 69.06 H 6.85 N 7.32 S 16.76
Gef. C 68.78 H 6.86 N 7.42 S 16.11

Aus 1.0 g **4** und 2.0 g *Phthalmonopersäure* in Äther⁵⁾ wurden 1.0 g (86%) [γ -*Phenyl-propylsulfon*]-*acetonitril* als farblose Blättchen vom Schmp. 68–71° (aus Äthanol) erhalten.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (223.3) Ber. C 59.17 H 5.87 N 6.27 S 14.36
Gef. C 59.42 H 6.06 N 6.22 S 14.48

Zu 7.0 g **4** in 20 ccm CCl_4 wurde bei –20° 2.6 g *Chlor* in 25 ccm CCl_4 getropft. Nach 1 Stde. wurde eingengt und fraktioniert. Bei 0.1 Torr/130–140° (Luftbad) gingen 4.1 g (49%) *Chlor-[\gamma-phenyl-propylmercapto]-acetonitril* (**5**) als gelbliches Öl über, n_D^{20} 1.5527.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNS}$ (225.7) Ber. N 6.21 S 14.21 Gef. N 6.03 S 13.65

Zur mit Eis/Kochsalz gekühlten Suspension von 6.0 g *Aluminiumchlorid* in 50 ccm CS_2 wurde unter Rühren 10.0 g **5** in 25 ccm CS_2 getropft. Man ließ auf Raumtemp. kommen und erhitze anschließend $\frac{1}{2}$ Stde. zum Sieden. Nach dem Erkalten wurde durch Zugabe von Eiswasser zersetzt, über Calciumchlorid getrocknet, eingengt und der Rückstand bei 0.1 Torr/130–160° (Luftbad) destilliert. Farbloses Öl, das beim Anreiben mit Äther kristallin erstarrte. Schmp. 79–81° (aus Äthanol), im Misch-Schmp. mit nach 1. hergestelltem **3g** keine Depression. Ausb. 1.7 g (20%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NS}$ (189.3) Ber. N 7.40 S 16.94 Gef. N 7.23 S 16.93

1.3.4.5-Tetrahydro-2-benzothiepin-carbonsäure-(1) (3h): 4.0 g **3g** wurden zunächst 6 Stdn. mit einem Gemisch von 50 ccm konz. *Salzsäure* und 80 ccm Eisessig auf dem Wasserbad erhitzt und nach weiterem Zusatz von 50 ccm *Salzsäure* erneut 12 Stdn. Die nach dem Erkalten ausgeschiedenen Kristalle von **3h** wurden abgesaugt und in Kaliumcarbonatlösung

gelöst. Nach dem Waschen mit Äther wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und abfiltriert. Farblose Blättchen, Schmp. 121–123°, Ausb. 2.9 g (66%).

$C_{11}H_{12}O_2S$ (208.3) Ber. C 63.42 H 5.81 S 15.39 Gef. C 63.45 H 5.64 S 15.32

Methylester 3i: Aus 1.8 g **3h** wurden mit überschüss. äther. *Diazomethan*-Lösung 1.2 g (62%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten, die bei 0.1 Torr/100–120° (Luftbad) destillierte. n_D^{20} 1.5793.

$C_{12}H_{14}O_2S$ (222.3) Ber. C 64.84 H 6.35 S 14.42 Gef. C 64.72 H 6.35 S 13.98

Methylester-sulfon 6i: Aus 1.7 g **3i** und 2.8 g *Phthalmonopersäure*⁵⁾ in Äther wurden 1.5 g (77%) farblose Kristalle vom Schmp. 153° (aus Äthanol) erhalten.

$C_{12}H_{14}O_4S$ (254.3) Ber. C 56.67 H 5.55 S 12.60 Gef. C 56.48 H 5.45 S 12.34

[111/68]