

Karl-Heinz Wünsch und Annerose Ehlers¹⁾

Benzokondensierte 7-Ring-Heterocyclen, II²⁾

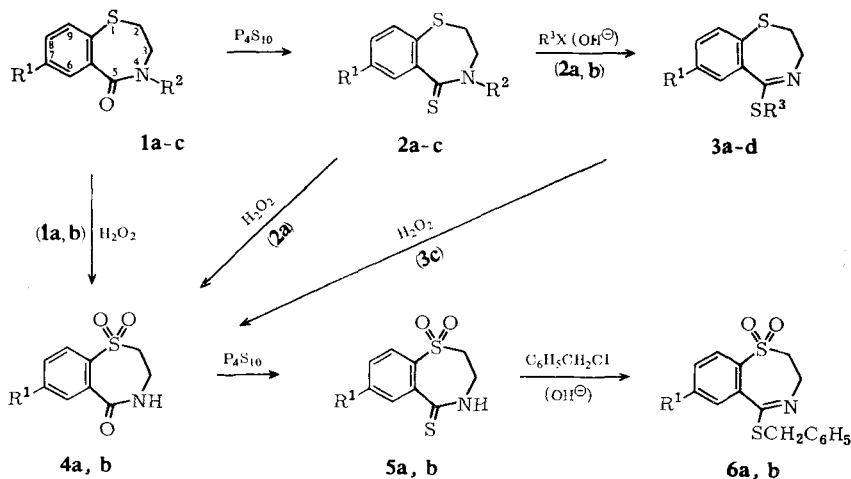
5-Substituierte 2.3-Dihydro-1.4-benzothiazepine³⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 15. November 1968)

2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzothiazepin-one-(5) (**1**) und ihre 1.1-Dioxide (**4**) lassen sich mit Phosphor(V)-sulfid in die entsprechenden Thione überführen, die durch Alkyl- bzw. Arylalkyloxygruppen am Schwefel alkyliert werden. Die Benzylmercaptogruppe kann gegen Hydrazin- oder Hydrazonylgruppen ausgetauscht werden. Die gleichfalls aus **1** zugänglichen 5-Chlor- (**7**) und 5-Äthoxy-Derivate (**11**) bieten weitere Möglichkeiten zur Einführung von Stickstoff-Funktionen in das 1.4-Benzothiazepin-System.

5-Aryl-2.3-dihydro-1.4-benzothiazepine wurden von Sternbach und Mitarbb.⁴⁾ beschrieben. Die von uns erhaltenen 2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzothiazepin-one-(5)²⁾



1, 2	R ¹	R ²
a	H	H
b	Br	H
c	H	CH ₂ C ₆ H ₅

3	R ¹	R ³
a	H	CH ₃
b	H	C ₂ H ₅
c	H	CH ₂ C ₆ H ₅
d	Br	CH ₂ C ₆ H ₅

4, 5, 6	R ¹
a	H
b	Br

¹⁾ A. Ehlers, Teil der Dissertat., Univ. Greifswald 1968.

²⁾ I. Mittel.: K.-H. Wünsch, A. Ehlers und H. Beyer, Chem. Ber. 102, 1618 (1969).

³⁾ K.-H. Wünsch und A. Ehlers, Dtsch. Pat. (DDR) 65402 (1968).

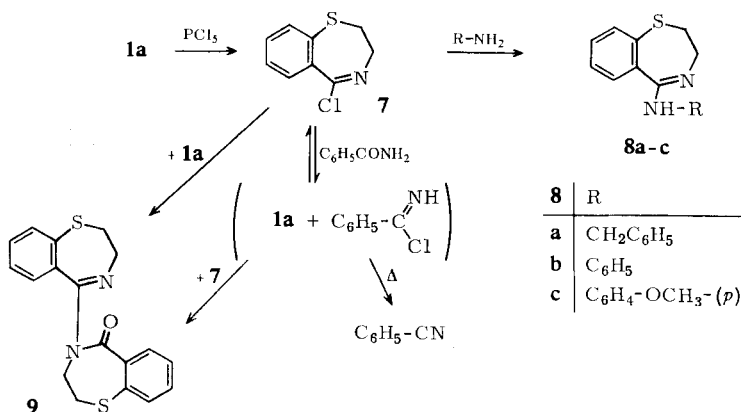
⁴⁾ L. H. Sternbach, H. Lehr, E. Reeder, T. Hayes und N. Steiger, J. org. Chemistry 30, 2812 (1965).

(1) bieten die Möglichkeit, 1,4-Benzothiazepin-Derivate mit funktionellen Gruppen in 5-Stellung darzustellen. Bei der Einwirkung von Phosphor(V)-sulfid auf 2.3.4.5-Tetrahydro-1,4-benzothiazepin-one-(5) (**1a–c**) in absol. Pyridin bilden sich in guter Ausbeute die Thione **2a–c**⁵. Entsprechend reagieren die Benzothiazepinon-dioxide **4a** und **b** mit Phosphor(V)-sulfid zu den 5-Thion-1,1-dioxiden **5a** und **b**.

Zur Alkylierung werden die Thione mit konz. wäßrigen oder alkoholischen Alkalien sowie mit Natriumhydrid in die stärker nucleophilen ambidenten Anionen übergeführt; der Angriff von Alkyl- bzw. Aralkylhalogeniden erfolgt erwartungsgemäß am Schwefelatom und führt zu 5-Alkyl(Aralkyl)mercapto-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepinen (**3a–d**). Die auf diesem Wege erhaltene 5-Benzylmercapto-Verbindung **3c** unterscheidet sich in Kristallform, Farbe, Schmp., Löseverhalten und IR-Spektrum eindeutig von dem isomeren 4-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-thion-(5) (**2c**). Bei der Benzilylierung von **5a** und **b** erhält man analog die 5-Benzylmercapto-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-1,1-dioxide **6a** und **b**.

Bei Einwirkung von 30proz. Wasserstoffperoxid auf **2a** oder **3c** entsteht in Analogie zu offenkettigen Thioamiden bzw. Imidothioestern⁶ unter oxydativer Eliminierung des Schwefels in 5-Stellung das Benzothiazepinon-dioxid **4a**.

Die Umsetzung von **1a** mit Phosphor(V)-chlorid führt zu 5-Chlor-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin (**7**), das sich als unbeständiges Öl nur sehr schwer reinigen läßt. Zweckmäßig wird das Rohprodukt sogleich mit geeigneten Reaktionspartnern umgesetzt. So gelingt es, mit Aryl- bzw. Benzylamin die entsprechenden 5-Aryl(Aralkyl)-amino-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepine **8a–c** als relativ instabile, schlecht kristallisierende Verbindungen zu erhalten, die als Pikrate charakterisiert werden können. Trotz Variation der Versuchsbedingungen war es nicht möglich, cyclische aliphatische Amine, wie Piperidin oder Morpholin, mit **7** umzusetzen; bei der Aufarbeitung wurde stets **1a** zurückgewonnen.

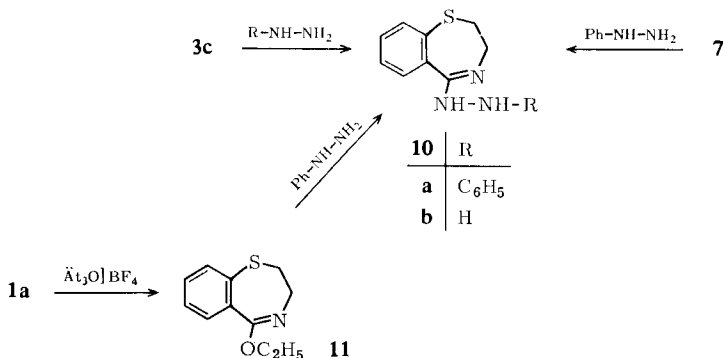


⁵ Vgl. Kurzmitteil. K.-H. Wünsch, A. Ehlers und H. Beyer, Z. Chem. 7, 185 (1967).

⁶ Vgl. P. Chabrier und S. H. Renard, Bull. Soc. chim. France, Documentat. 1949, 272; R. N. Hurd und G. DeLaMater, Chem. Reviews 61, 45 (1961).

Verwendet man bei der Darstellung von **7** nur die halbe molare Menge Phosphor(V)-chlorid, so erhält man eine sehr beständige halogenfreie Verbindung, deren IR-Spektrum sowohl eine scharfe Bande für eine Azomethingruppierung bei 1645/cm als auch eine Carbonyl-Bande bei 1680/cm aufweist und deren Molekulargewichtsbestimmung nach *Rast* auf eine Struktur mit zwei Benzothiazepin-Systemen hindeutet. Das Produkt ist somit als 4-[2.3-Dihydro-1.4-benzothiazepinyl-(5)]-2.3.4.5-tetrahydro-1.4-benzothiazepin-on-(5) (**9**) zu formulieren; seine Bildung ist als Reaktion von intermediär entstandenem **7** mit überschüssigem **1a** zu erklären. Mit anderen Säureamiden, z. B. Benzamid, reagiert **7** gleichfalls unter Bildung von **9**, wobei als Nebenprodukt Benzonitril auftritt. Hier erfolgt zunächst Umhalogenierung zwischen **7** und Benzamid zu **1a** und Benzimidchlorid, letzteres liefert bei thermischer Belastung Benzonitril; **1a** und weiteres **7** vereinigen sich zu **9**.

Das Chloratom in **7** läßt sich glatt gegen den Phenylhydrazino-Rest austauschen. Der Angriff erfolgt dabei mit großer Wahrscheinlichkeit am endständigen Stickstoffatom des Phenylhydrazins, da sich das Reaktionsprodukt **10a** nicht mit *p*-Nitrobenzaldehyd kondensieren läßt und mit Eisen(III)-chlorid ein dunkelviolettcs Oxydationsprodukt bildet. Die Oxydation einer anderen Position des Moleküls ist auszuschließen, da das analoge 5-Anilino-Derivat **8b** gegen Eisen(III)-chlorid völlig resistent ist.



10a wird auch erhalten, wenn man die 5-Benzylmercapto-Verbindung **3c** mit Phenylhydrazin erhitzt. In analoger Reaktion bildet sich mit überschüss. 100proz. Hydrazinhydrat **10b**, das als *p*-Nitro-benzyliden-Verbindung charakterisiert wurde. Gegen andere nucleophile Agentien erwies sich **3c** als äußerst beständig. So wird es selbst nach mehrstündigem Erhitzen mit konz. Laugen unverändert zurückgewonnen, lediglich schwacher Mercaptangeruch beim Ansäuern des Reaktionsgemisches deutet auf geringfügige Hydrolyse hin.

Ein dritter Weg zu **10a** führt über 5-Äthoxy-2.3-dihydro-1.4-benzothiazepin (**11**), das als relativ unbeständiges öliges Produkt aus **1a** und Triäthylloxonium-tetrafluoroborat⁷⁾ zugänglich ist und ohne weitere Reinigung mit Phenylhydrazin umgesetzt wird.

⁷⁾ H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning und E. Pfeil, J. prakt. Chem. [2] **147**, 257 (1937); H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil und G. Willfang, J. prakt. Chem. [2] **154**, 83 (1940).

Dem Direktor des Instituts für Organische Chemie der Universität Greifswald, Herrn Prof. Dr. *H. Beyer*, danken wir für sein wohlwollendes Interesse an dieser Arbeit, dem *VEB Arzneimittelwerk Dresden*, Radebeul, für die erwiesene Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzothiazepin-thione-(5) 2a—c, 5a, b (s. Tab. 1): 10 mMol des entsprechenden *Benzothiazepinons 1* bzw. *-dioxids 4* in 15 ccm absol. Pyridin werden mit 2.26 g (10.2 mMol) *Phosphor(V)-sulfid* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt die Reaktionsmischung rasch in einem Eisbad und gießt sie in 80 ccm eiskalte gesätt. Natriumchloridlösung ein, wobei sich gelbe bis schwach bräunliche Kristalle ausscheiden.

Tab. 1. 2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzothiazepin-thione-(5) (**2a—c**) und -1.1-dioxide (**5a, b**)

	Schmp. Kristallform (umkrist. aus)	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse N S
2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzothiazepin-thion-(5) (2a)	198° bräunliche Blättchen (Äthanol)	93	C ₉ H ₉ NS ₂ (195.3)	Ber. 7.17 32.84 Gef. 7.19 32.87
7-Brom-2.3.4.5-tetrahydro-1.4-benzothiazepin-thion-(5) (2b)	260.5° gelbe Prismen (Eisessig)	quantitat.	C ₉ H ₈ BrNS ₂ (274.2)	Ber. 5.11 — Gef. 5.04 —
4-Benzyl-2.3.4.5-tetrahydro-1.4-benzothiazepin-thion-(5) (2c)	115° gelbe Prismen (Äthanol)	quantitat.	C ₁₆ H ₁₅ NS ₂ (285.4)	Ber. 4.91 — Gef. 4.86 —
2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzothiazepin-thion-(5)-1.1-dioxid (5a)	243—244° gelbe Nadeln (viel Äthanol)	81	C ₉ H ₉ NO ₂ S ₂ (227.3)	Ber. 6.16 28.21 Gef. 5.94 28.24
7-Brom-2.3.4.5-tetrahydro-1.4-benzothiazepin-thion-(5)-1.1-dioxid (5b)	305° gelbe Nadeln (Eisessig)	95	C ₉ H ₈ BrNO ₂ S ₂ (306.2)	Ber. 4.58 20.95 Gef. 4.70 20.70

Kaliumsalz von 2a: 1.95 g (10 mMol) **2a** werden in 30 ccm 30proz. wäbr. *Kalilauge* eingetragen und unter Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen scheiden sich in quantitat. Ausb. farblose, glänzende Blättchen ab, die bis 300° nicht schmelzen.

5-Methylmercapto-2.3-dihydro-1.4-benzothiazepin (3a): 2.34 g (10 mMol) *Kaliumsalz von 2a* werden in eine Lösung von 1.42 g (10 mMol) *Methyljodid* in 20 ccm Äthanol eingetragen und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen saugt man vom ausgeschiedenen Kaliumjodid ab und gießt das Filtrat unter Rühren in 60 ccm Wasser ein. Das ausfallende gelbe Öl erstarrt im Eis/Kochsalz-Gemisch. Ausb. 1.25 g (60%). Aus wäbr. Methanol blaßgelbe Nadeln, Schmp. 37°.

C₁₀H₁₁NS₂ (209.3) Ber. C 57.38 H 5.30 N 6.69 Gef. C 57.62 H 5.46 N 6.88

5-Äthylmercapto-2.3-dihydro-1.4-benzothiazepin (3b): 2.34 g (10 mMol) *Kaliumsalz von 2a* und 1.56 g (10 mMol) *Äthyljodid* werden in 20 ccm Äthanol umgesetzt, wie bei **3a** beschrieben. Das erhaltene gelbe Öl erstarrt nach mehreren Tagen beim Kühlen auf ca. 0°. Ausb. 1.65 g (74%). Aus wäbr. Äthanol blaßgelbe Nadeln, Schmp. 36.5°.

C₁₁H₁₃NS₂ (223.4) Ber. C 59.14 H 5.87 N 6.27 Gef. C 58.98 H 5.74 N 6.03

5-Benzylmercapto-2.3-dihydro-1.4-benzothiazepin (3c)

a) Aus 2.34 g (10 mMol) *Kaliumsalz von 2a* und 2.52 g (20 mMol) *Benzylchlorid* in 20 ccm Äthanol, wie bei **3a** beschrieben. Ausb. 1.75 g (61.3%). Aus Äthanol farblose Blättchen, Schmp. 77°.

b) 0.26 g (10.1 mMol) *Natriumhydrid* in einer 50proz. Suspension mit schwerem Mineralöl werden portionsweise unter Rühren und Kühlen zu einer Lösung von 1.95 g (10 mMol) **5a** in 15 ccm Dimethylformamid gegeben und anschließend mit 1.89 g (15 mMol) *Benzylchlorid* umgesetzt. Nach 10 Stdn. wird die Lösung in 200 ccm Wasser eingegossen, wobei sich farblose Kristalle ausscheiden. Ausb. 1.8 g (64%). Aus Äthanol farblose Blättchen, Schmp. 77°.

Der Misch-Schmp. der nach a) und b) erhaltenen Substanzen zeigt keine Depression.

$C_{16}H_{15}NS_2$ (285.4) Ber. C 67.33 H 5.30 N 4.91 Gef. C 67.48 H 5.28 N 4.79

7-Brom-5-benzylmercapto-2.3-dihydro-1.4-benzothiazepin (3d): 2.74 g (10 mMol) **2b**, 0.56 g (10 mMol) *Kaliumhydroxid* und 2.52 g (20 mMol) *Benzylchlorid* werden in 25 ccm Äthanol umgesetzt und aufgearbeitet, wie bei **3a** beschrieben. Das erhaltene gelbe Öl wird nach 10 Tagen kristallin. Ausb. 2.68 g (74%). Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 84°.

$C_{16}H_{14}BrNS_2$ (364.3) Ber. N 3.85 S 17.60 Gef. N 3.94 S 17.69

5-Benzylmercapto-2.3-dihydro-1.4-benzothiazepin-1.1-dioxid (6a): 1.14 g (5 mMol) **5a** werden in eine Lösung von 0.28 g (5 mMol) *Kaliumhydroxid* in 14 ccm Äthanol eingetragen und mit 1.26 g (10 mMol) *Benzylchlorid* versetzt. Man erhitzt 90 Min. unter Rückfluß und arbeitet das Reaktionsgemisch auf, wie bei **3a** beschrieben. Ausb. 0.93 g (59%). Aus wäbr. Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 127°.

$C_{16}H_{15}NO_2S_2$ (317.4) Ber. C 60.54 H 4.76 N 4.42 Gef. C 60.48 H 4.94 N 4.14

7-Brom-5-benzylmercapto-2.3-dihydro-1.4-benzothiazepin-1.1-dioxid (6b): Aus 1.53 g (5 mMol) **5b**, 0.28 g (5 mMol) *Kaliumhydroxid* und 1.26 g (10 mMol) *Benzylchlorid*, wie bei **3a** beschrieben. Ausb. 0.64 g (32%). Aus Äthanol gelbe Nadeln, Schmp. 134°.

$C_{16}H_{14}BrNO_2S_2$ (396.3) Ber. N 3.54 Gef. N 3.72

2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzothiazepin-on-(5)-1.1-dioxid (4a)

a) 1.95 g (10 mMol) **2a** werden in 40 ccm Eisessig in der Siedehitze tropfenweise mit 5 ccm 30proz. *Wasserstoffperoxid* versetzt. Nach weiterem 5 min. Erhitzen engt man i. Vak. auf 3 ccm ein. Beim Abkühlen kristallisieren farblose Blättchen. Ausb. 0.67 g (32%). Schmp. 241–241.5° (Wasser).

b) Aus 1.43 g (5 mMol) **3c** und 3 ccm 30proz. *Wasserstoffperoxid* in 10 ccm Eisessig, wie unter a) beschrieben. Ausb. 0.53 g (50%). Aus Wasser farblose, glänzende Blättchen, Schmp. 241–241.5°.

Der Misch-Schmp. der nach a) und b) erhaltenen Produkte mit authent. Material²⁾ zeigt keine Depression.

5-Benzylamino-2.3-dihydro-1.4-benzothiazepin (8a); *Pikrat*: 0.90 g (5 mMol) **1a** werden mit einer siedenden Lösung von 1.04 g (5 mMol) *Phosphor(V)-chlorid* in 8 ccm Xylol übergossen. Das in heftiger Reaktion gebildete *5-Chlor-Derivat* wird sogleich mit einer Lösung von 0.54 g (5 mMol) *Benzylamin* in 2 ccm Xylol versetzt. Beim Erhitzen wandelt sich die zunächst ausgefallene gelbe, flockige Substanz in ein dunkelbraunes Öl um. Nach dem Erkalten dekantiert man die xylolische Lösung ab, nimmt den Rückstand in siedendem Äthanol auf und verdünnt mit Wasser. Auf Zusatz von verd. Natronlauge fallen amorphe Flocken aus, die an der Luft zerfließen. Aus äthanol. Lösung erhält man mit gesätt. äthanol. *Pikrinsäure*-Lösung nach kurzem Erhitzen das *Pikrat*. Ausb. 0.25 g (10%). Aus Äthanol gelbe Tafeln, Schmp. 151°.

$C_{16}H_{17}N_2S_2C_6H_2N_3O_7$ (497.5) Ber. N 14.08 Gef. N 14.28

5-Anilino-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin (8b): Aus 0.90 g (5 mMol) **1a** und 1.04 g (5 mMol) *Phosphor(V)-chlorid* erhält man, wie bei **8a** beschrieben, mit 0.46 g (5 mMol) *Anilin* in Xylol beim Füllen mit Natronlauge einen flockigen Niederschlag, der mit Äther digeriert und aus Aceton umkristallisiert wird. Farbloses, mikrokristallines Pulver, Schmp. 148–149°. Ausb. 0.9 g (71%).

$C_{15}H_{14}N_2S$ (254.3) Ber. S 12.60 Gef. S 12.25

Pikrat: Durch Erhitzen von **8b** in äthanol. *Pikrinsäure*-Lösung erhält man gelbe Nadeln vom Schmp. 335° (Butanol).

$C_{15}H_{15}N_2S[C_6H_2N_3O_7]$ (483.5) Ber. N 14.49 S 6.61 Gef. N 14.33 S 6.57

5-[p-Anisidino]-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin (8c): Wie bei **8a** beschrieben, erhält man aus 0.90 g (5 mMol) **1a**, 1.04 g (5 mMol) *Phosphor(V)-chlorid* und 0.62 g (5 mMol) *p-Anisidin* in xylolischer Lösung 0.7 g (49%) eines farblosen Pulvers vom Schmp. 98–101° (Aceton), das nicht völlig analysenrein erhalten werden konnte.

Pikrat: Durch Erhitzen von **8c** in äthanol. *Pikrinsäure*-Lösung erhält man gelbe Nadeln vom Schmp. 237° (viel Butanol).

$C_{16}H_{17}N_2OS[C_6H_2N_3O_7]$ (513.5) Ber. N 13.64 S 6.25 Gef. N 13.91 S 6.19

4-[2,3-Dihydro-1,4-benzothiazepinyl-(5)]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-on-(5) (9): 3.58 g (20 mMol) **1a** in 100 ccm Xylol werden mit 2.08 g (10 mMol) *Phosphor(V)-chlorid* in 7.5 ccm Xylol versetzt. Beim Erhitzen unter Rückfluß tritt intensive Chlorwasserstoffentwicklung ein. Nach 10 Min. kühlt man und dekantiert das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in heißem Äthanol aufgenommen und mit Wasser gefällt. Ausb. 1.03 g (29%). Aus Aceton farblose Stäbchen, Schmp. 222.5°.

$C_{18}H_{16}N_2OS_2$ (340.5) Ber. C 63.49 H 4.74 N 8.23

Gef. C 63.30 H 4.80 N 7.97 Mol.-Gew. 336 (kryoskop. in Campher)

5-[β-Phenyl-hydrazino]-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin (10a)

a) 0.90 g (5 mMol) **1a** werden mit einer siedenden Lösung von 1.04 g (5 mMol) *Phosphor(V)-chlorid* in 8 ccm Xylol übergossen. Das Reaktionsprodukt wird sogleich mit 0.54 g (5 mMol) *Phenylhydrazin* in 2 ccm Xylol versetzt. Beim Erhitzen wandeln sich die zunächst ausgefallenen gelben Flocken in ein grobkörniges Pulver um. Ausb. 0.65 g (48%). Aus Äthanol hellbraune Nadeln, Schmp. 181°. Als Nebenprodukt entstehen ca. 20 mg **9**.

b) 1.43 g (5 mMol) **3c** werden mit 6 ccm *Phenylhydrazin* 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen erhält man ein gelbliches Harz, das beim Verreiben mit Äthanol kristallisiert. Ausb. 1.2 g (89%). Hellbraune Nadeln, Schmp. 181°.

c) 1.79 g (10 mMol) **1a** werden zu einer Lösung von 4.75 g (23.5 mMol) *Triäthylloxonium-tetrafluoroborat*⁷⁾ in 20 ccm absol. Methylenchlorid gegeben und 3 Tage bei Raumtemp. gerührt. Der ausgeschiedene kristalline Niederschlag wird mit gesätt. wäbr. *Kaliumcarbonat*-Lösung bei 0° zersetzt, die Lösung vom Kaliumtetrafluoroborat abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das verbleibende Öl (1.7 g) wird mit 3 ccm *Phenylhydrazin* 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert von erneut ausgeschiedenen Kristallen ab und erhitzt das Filtrat weitere 3 Stdn. zum Sieden. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Wasser und erhält aus dem abgeschiedenen Öl beim Verreiben mit wenig Äthanol 0.45 g (17%) hellbraune Nadeln vom Schmp. 181°.

Die Misch-Schmpp. der nach a), b) und c) erhaltenen Substanzen zeigen keine Depression.

$C_{15}H_{15}N_3S$ (269.4) Ber. C 66.98 H 5.62 N 15.62 Gef. C 66.81 H 5.97 N 15.35

5-Hydrazino-2.3-dihydro-1.4-benzothiazepin (10b): 2.85 g (10 mMol) **3c** werden mit 12 ccm 100proz. *Hydrazinhydrat* 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Unter Mercaptanentwicklung bildet sich an der Oberfläche ein gelbes Öl, das beim Abkühlen erstarrt. Ausb. 0.3 g (15%). Aus Butanol farblose Stäbchen vom Schmp. 156–157°, die jedoch nicht analysenrein erhalten werden konnten.

p-Nitro-benzyliden-Verbindung: Molare Mengen **10b** und *p-Nitro-benzaldehyd* werden in Äthanol unter Zusatz eines Tropfens konz. Salzsäure 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Schon in der Siedehitze scheiden sich feine, rötliche Nadeln ab. Ausb. quantitativ. Aus Chlorbenzol orangefarbene Nadeln, Schmp. 224°.

$C_{16}H_{14}N_4O_2S$ (326.4) Ber. N 17.19 Gef. N 17.18

[528/68]