

Karl-Heinz Wünsch, Karl-Heinz Stahnke^{1a)} und Annerose Ehlers^{1b)}

Benzokondensierte 7-Ring-Heterocyclusen, VI²⁾

Schmidt-Reaktion an 1-Thio-chromanonen-(4) und 1-Thio-chromanon-(4)-1.1-dioxyden

Aus der Sektion Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 16. Februar 1970)

■

Die Schmidt-Reaktion an 1-Thio-chromanonen-(4) (**1**) führt in Abhängigkeit von den Substituenten am Benzolring zu 1.4- und/oder 1.5-Benzothiazepinonen (**2** bzw. **4**), wobei Elektronenacceptoren die Wanderung der Arylgruppe begünstigen. 1-Thio-chromanon-(4)-S,S-dioxyde (**5**) ergeben mit Stickstoffwasserstoffsäure ausschließlich 1.5-Benzothiazepin-Derivate (**6**).

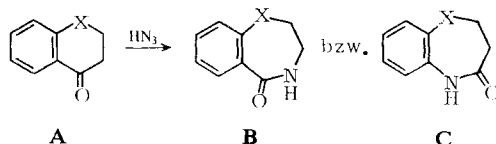
Benzo-fused Seven-membered Heterocyclic Compounds, VI²⁾

Schmidt Reaction on 1-Thio-4-chromanones and 1-Thio-4-chromanone 1.1-Dioxides

The Schmidt reaction on 1-thio-4-chromanones (**1**) leads to 1,4- and/or 1,5-benzothiazepinones (**2** or **4**), depending on further substituents in the aromatic ring system: electron acceptors favouring migration of the aryl group. 1-Thio-4-chromanone S,S-dioxides (**5**) with hydrazoic acid only yield 1.5-benzothiazepine derivatives (**6**).

■

Die Umsetzung von Ketonen mit Stickstoffwasserstoffsäure in konz. Schwefelsäure, Polyphosphorsäure oder Trichloressigsäure führt häufig in glatter Reaktion zu substituierten Carbonsäureamiden. Bei gemischten Ketonen ist dabei stets die Bildung zweier isomerer Verbindungen zu diskutieren: So muß im Falle der α -Tetralone und der davon abgeleiteten 4-Heterologen mit dem Auftreten zweier 7-Ring-Lactame gerechnet werden.



Nach grundlegenden Untersuchungen von P. A. S. Smith et al.³⁾ wird das Isomerenverhältnis im Reaktionsprodukt entscheidend von den sterischen Verhältnissen in den intermediär gebildeten Iminodiazonium-Ionen bestimmt: Es wandert bevorzugt der größere *trans*-ständige Rest. In jüngerer Zeit wurden jedoch zunehmend Befunde bekannt, die sich nicht auf das vorrangige Wirken sterischer Effekte zurückführen lassen. So wandert z. B. die

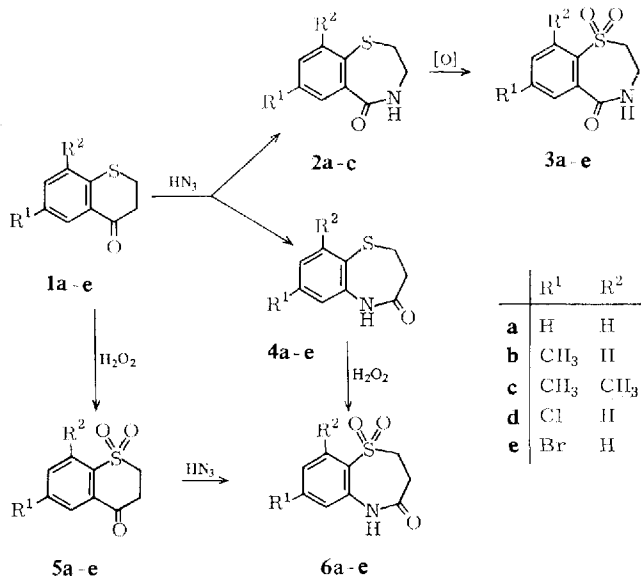
1) 1a) K.-H. Stahnke, Teil der Diplomarb., Univ. Greifswald 1968; 1b) A. Ehlers, Teil der Dissertat., Univ. Greifswald 1968.

2) V. Mitteil.: K.-H. Wünsch und H. Bajdala, Z. Chem. 10, 144 (1970).

3) P. A. S. Smith und J. P. Horwitz, J. Amer. chem. Soc. 72, 3718 (1950); P. A. S. Smith und E. P. Antoniadis, Tetrahedron Letters [London] 9, 210 (1960).

Phenylgruppe leichter als der Naphthyl- oder Phenanthryl-Rest⁴⁾. Die Ergebnisse deuten auf elektronische Wechselwirkungen hin, die auch den Verlauf der *Schmidt*-Reaktion an α -Tetralonen und den entsprechenden Heterocyclusen wesentlich bestimmen.

Von diesen Ringsystemen sind die *Chromanone*-(4) (**A**, X = O) relativ gut in ihrem Verhalten gegenüber Stickstoffwasserstoffsäure untersucht. Die Reaktion führt im allgemeinen zu 2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzoxazepin-onen-(5)⁵⁾ (entspr. **B**), lediglich 5-Methyl-chromanone-(4) ergeben die isomeren Tetrahydro-1.5-benzoxazepin-one-(4)⁶⁾ (entspr. **C**). Aus α -Tetralonen (**A**, X = CH₂) werden bei der *Schmidt*-Reaktion meist Gemische von Tetrahydro-1-benzazepin-onen-(2) und -2-benzazepin-onen-(1) erhalten, in denen erstere überwiegen^{6,7)}. Auch bei 1.4-Naphthochinonen erfolgt vorrangig Arylgruppen-Wanderung zu 2.5-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-dionen-(2.5)⁸⁾. In der 1-Thio-chromanon-(4)-Reihe ist bisher lediglich 6-Methyl-1-thio-chromanon-(4)-1.1-dioxid⁶⁾ (entspr. **A**, X = SO₂) umgesetzt worden, wobei das Tetrahydro-1.5-benzothiazepin-on-(4)-Derivat (entspr. **C**) entsteht. Untersucht wurde schließlich die *Schmidt*-Reaktion an 1-Methyl- und 1-Phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinolinon-(4)⁹⁾ (**A**, X = NR); die Reaktionsprodukte wurden ohne weitere Beweisführung der Tetrahydro-1.5-benzodiazepin-Reihe (entspr. **C**) zugeordnet.



4) G. M. Badger, R. T. Howard und A. Simons, J. chem. Soc. [London] **1952**, 2849.

5) D. Huckle, I. M. Lockhart und M. Wright, J. chem. Soc. [London] **1965**, 1137; G. S. Sidhu, G. Thyagarajan und U. T. Bhalariao, ebenda **C 1966**, 969; G. Thyagarajan, U. T. Bhalariao, S. Naseem und V. S. Subramanian, Indian J. Chem. **6**, 625 (1968); I. M. Lockhart, Chem. and Ind. **1968**, 1844.

6) D. Evans und I. M. Lockhart, J. chem. Soc. [London] **1965**, 4806.

7) L. H. Briggs und G. C. de Ath, J. chem. Soc. [London] **1937**, 456; P. A. S. Smith, J. Amer. chem. Soc. **70**, 320 (1948); P. T. Lansbury und N. R. Mancuso, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 2445; S. Minami, M. Tomita, H. Takamatsu und S. Uyeo, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **13**, 1084 (1965), C. A. **64**, 693 (1966).

8) R. W. Rickards und R. M. Smith, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 2361.

9) P. I. Ittyerah und F. G. Mann, J. chem. Soc. [London] **1958**, 467.

Im Gegensatz zu Angaben in der Literatur⁶⁾ lassen sich 1-Thio-chromanone-(4) glatt mit Stickstoffwasserstoffsäure in Gegenwart von konz. Schwefelsäure zu benzo-kondensierten 7-Ring-Heterocyclen umsetzen. Dabei hängt die Reaktionsrichtung entscheidend von den Substituenten im Benzolring ab. 1-Thio-chromanon-(4) selbst (**1a**) liefert ein Substanzgemisch, in dem das 2.3.4.5-Tetrahydro-1.5-benzothiazepin-on-(4) (**4a**) überwiegt und das sich durch fraktionierte Kristallisation auftrennen läßt. Die Identifizierung von **4a** und **2a** erfolgte durch Vergleich mit authent. Verbindungen^{10,11)}. Auch aus 6-Methyl- (**1b**) und 6.8-Dimethyl-1-thio-chromanon-(4) (**1c**) werden Isomerengemische erhalten, und zwar mit steigender Methylsubstitution mehr 1.4-Benzothiazepin-on-(5)-Derivat **2b** bzw. **2c**. Dagegen ergab die Umsetzung der 6-Halogen-thiochromanone **1d** und **1e** als einheitliche Produkte die 1.5-Benzothiazepin-one-(4) **4d** bzw. **4e**.

Eindeutige Aussagen über die Reihenzugehörigkeit der Reaktionsprodukte lassen sich auch auf Grund der IR-Spektren treffen. Die 1.4-Benzothiazepin-one-(5) **2** enthalten als Strukturelement ein *N*-Alkyl-benzamid, die 1.5-Benzothiazepin-one-(4) **4** sind dagegen als substituierte Propionsäureanilide aufzufassen. Wie bereits häufig beobachtet, tritt auch hier die Carbonamidbande I von Amiden aromatischer Carbonsäuren im Bereich höherer Wellenlängen auf, wobei die Unterschiede bei den untersuchten Verbindungen ausreichen, um gesicherte Aussagen über deren Struktur zuzulassen (s. Tab. 1). Die Zuordnung von **2b** und **2c** sowie **4b** und **4c**, für die keine authent. Vergleichsmaterialien zur Verfügung standen, erfolgte ausschließlich auf spektroskopischem Wege.

Tab. 1. Carbonamidbande I von 2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzothiazepin-onen-(5) und -1.5-benzothiazepin-onen-(4)

-2.3.4.5-tetrahydro- 1.4-benzothiazepin-on-(5)		-2.3.4.5-tetrahydro- 1.5-benzothiazepin-on-(4)	
— (2a)	1640/cm	— (4a)	1692/cm
7-Methyl- (2b)	1660/cm	7-Methyl- (4b)	1687/cm
7.9-Dimethyl- (2c)	1660/cm	7.9-Dimethyl- (4c)	1680/cm
7-Chlor- (2d *)	1664/cm	7-Chlor- (4d)	1685/cm
7-Brom- (2e *)	1666/cm	7-Brom- (4e)	1680/cm
<i>N</i> -Äthyl-benzamid	1640/cm	Propionsäureanilid	1680/cm

*) Dargestellt aus der entsprechenden 2-Mercapto-benzoesäure und Äthylenimin¹¹⁾.

Mit Hilfe der IR-Spektren lassen sich auch quantitative Aussagen über die Zusammensetzung der Reaktionsprodukte und damit über die Reaktionsrichtung gewinnen. Wie die Differenzspektren der entsprechenden Isomeren zeigen, sind die Carbonamidbanden I hinreichend voneinander unabhängig, um eine Bestimmung des Isomerenverhältnisses zu ermöglichen (s. Tab. 2). Im Gegensatz zur fraktionierten Kristallisation, bei der ein beträchtlicher Teil der leichterlöslichen Komponente nicht erfaßt wird, liefert die spektroskopische Analyse der rohen Reaktionsprodukte, deren analytische Zusammensetzung etwa der der Lactame entspricht, reproduzierbare Werte.

¹⁰⁾ F. Mayer und C. Horst, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1415 (1923).

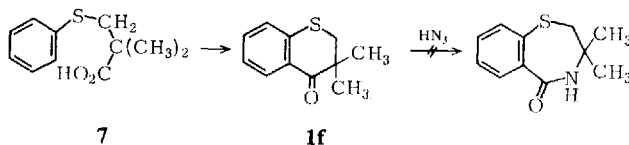
¹¹⁾ K.-H. Wünsch, A. Ehlers und H. Beyer, Chem. Ber. **102**, 1618 (1969).

Tab. 2. Verlauf der *Schmidt*-Reaktion an 1-Thio-chromanonen-(4)

-1-thio-chromanon-(4)	Verhältnis 1.5-:1.4-Benzothiazepinon (4 : 2)	Gesamtausbeute
— (1a)	65 : 35	65 %
6-Methyl- (1b)	45 : 55	80 %
6.8-Dimethyl- (1c)*)	38 : 62	54 %
6-Chlor- (1d)	100 : 0	78 %
6-Brom- (1e)	100 : 0	84 %

*³) Durch fraktionierte Kristallisation erhalten.

Versuche, das aus Brompivalinsäure und Thiophenol dargestellte 3.3-Dimethyl-1-thio-chromanon-(4) (**1f**) mit Stickstoffwasserstoffsäure umzusetzen, verliefen ohne Erfolg. Die erhaltenen geringen Mengen öligler Produkte ließen sich nicht charakterisieren. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit Beobachtungen an anderen tert.- Alkyl-ketonen¹²⁾.



Die *Schmidt*-Reaktion an 1-Thio-chromanon-(4)-1.1-dioxyden führt in allen untersuchten Fällen (**5a** – **e**) zu einheitlichen Produkten, die auch aus den Tetrahydro-1.5-benzothiazepin-onen-(4) (**4**) mit Perhydrol erhalten wurden. Ihre Struktur als 2.3.4.5-Tetrahydro-1.5-benzothiazepin-on-(4)-1.1-dioxyde (**6a** – **e**) ist somit gesichert, zumal sie sich in den Eigenschaften von den isomeren 2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzothiazepin-on-(5)-1.1-dioxyden (**3a** – **e**) eindeutig unterscheiden. Letztere sind, wie für **3a** bereits beschrieben¹¹⁾ durch Oxydation von **2** zugänglich.

Die vorliegenden Ergebnisse über die *Schmidt*-Reaktion an 1-Thio-chromanonen-(4) weisen darauf hin, daß die Richtung der Umlagerung entscheidend von der Elektronendichte im aromatischen Ring bestimmt wird: Elektronenacceptoren erleichtern die Wanderung der Arylgruppierung und damit die Bildung von **4**, Elektronendonatoren erschweren diesen Reaktionsweg und begünstigen die Bildung von **2**. Das unterschiedliche Verhalten von Thiochromanonen und ihren Dioxyden ist unter diesem Gesichtspunkt verständlich, und auch die Befunde an α -Tetralonen, 1.4-Naphthochinonen und Chromanonen-(4) sowie eigene Ergebnisse an Tetrahydro-chinolinon-(4)¹³⁾ lassen sich zumindest qualitativ widerspruchsfrei einordnen. Sterische Einflüsse geben lediglich bei 6-substituierten Verbindungen den Ausschlag für die Richtung der *Schmidt*-Reaktion, die hier stets unter Wanderung der Arylgruppierung zu Produkten des Typs C führt.

Herrn Prof. Dr. H. Beyer danken wir auch an dieser Stelle für das stets fördernde Interesse.

¹²⁾ H. D. Zook und S. C. Paviak, J. Amer. chem. Soc. 77, 2501 (1955).

¹³⁾ K.-H. Wünsch, K.-H. Stahnke und P. Gomoll, Z. Chem., im Druck.

Beschreibung der Versuche *)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2.3.4.5-Tetrahydro-1.5-benzothiazepin-one-(4) **4a**–**e** (s. Tab. 3) sowie der 2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzothiazepin-one-(5) **2a**–**c** (s. Tab. 4): 10 mMol des entsprechenden 1-Thio-chromanons-(4) **1a**–**e** in 15 ccm Benzol werden mit 1 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Unter kräftigem Schütteln und Kühlen gibt man 18 mMol Stickstoffwasserstoffsäure in benzolischer Lösung hinzu. Nach ca. 10 Stdn. wird das tieffarbige Öl abgetrennt, das sich beim Verreiben mit Wasser verfestigt. Aus Äthanol kristallisiert zunächst das entsprechende 1.5-Benzothiazepin-on-(4) **4a**–**e** aus. Durch Einengen der Mutterlauge erhält man das jeweilige 1.4-Benzothiazepin-on-(5) **2a**–**c**.

Tab. 3. 2.3.4.5-Tetrahydro-1.5-benzothiazepin-one-(4) (**4a**–**e**)

-2.3.4.5-tetrahydro-1.5-benzothiazepin-on-(4)	Schmp. Kristallform (umkrist. aus)	% Ausb. *)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
– (4a)	215–216° [Lit. ¹⁰ ; 215–216°] farblose Nadeln (Methanol)	28	C ₉ H ₉ NOS (179.2)			
7-Methyl- (4b)	218° farblose Prismen (Äthanol)	34	C ₁₀ H ₁₁ NOS (193.3)	Ber. 62.15 Gef. 61.92	5.74 5.99	7.25 7.04
7.9-Dimethyl- (4c)	212° farblose Prismen (Äthanol)	18	C ₁₁ H ₁₃ NOS (207.3)	Ber. 63.74 Gef. 63.57	6.32 6.70	6.76 6.56
7-Chlor- (4d)	218° [Lit. ¹⁰ ; 217°] farblose Nadeln (wäbr. Äthanol)	78	C ₉ H ₈ ClNOS (213.6)			
7-Brom- (4e)	207° farblose Nadeln (wäbr. Äthanol)	84	C ₉ H ₈ BrNOS (258.1)	Ber. Gef.		5.43 5.23

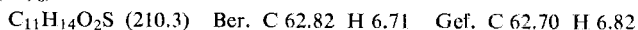
*) Analysenreine Produkte.

Tab. 4. 2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzothiazepin-one-(5) (**2a**–**c**)

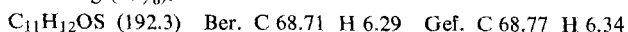
-2.3.4.5-tetrahydro-1.4-benzothiazepin-on-(5)	Schmp. Kristallform (umkrist. aus)	% Ausb. *)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
– (2a)	191–191.5° [Lit. ¹¹ ; 191–191.5°] farblose, derbe Spieße (Methanol)	3	C ₉ H ₉ NOS (179.2)			
7-Methyl- (2b)	150° farblose Nadeln (Wasser)	16	C ₁₀ H ₁₁ NOS (193.3)	Ber. 62.15 Gef. 62.22	5.74 5.54	7.25 7.46
7.9-Dimethyl- (2c)	127° farblose Nadeln (Wasser)	29	C ₁₁ H ₁₃ NOS (207.3)	Ber. 63.74 Gef. 63.49	6.32 6.22	6.76 6.50

*) Analysenreine Produkte.

3-Phenylmercapto-2.2-dimethyl-propionsäure (**7**): 2.2 g (20 mMol) Thiophenol und 3.6 g (20 mMol) Brompivalinsäure werden in 150 ccm 10proz. Natronlauge 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Salzsäure angesäuert, der entstehende Niederschlag abgesaugt und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Farblose Stäbchen vom Schmp. 115°, Ausb. 2.3 g (55%).



3.3-Dimethyl-1-thio-chromanon-(4) (**1f**): Nach 10stdg. Stehenlassen von 2.1 g (10 mMol) **7** in 20 g konz. Schwefelsäure wird auf Eis gegossen, der ausgefallene Niederschlag in Chloroform aufgenommen, die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei ein farbloser, kristalliner Rückstand bleibt. Aus Petroläther Blättchen vom Schmp. 43°, Ausb. 1.3 g (67%).



*) Sämtliche Schmpp. wurden auf dem Mikroheitzisch bestimmt.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2.3.4.5-Tetrahydro-1.5-benzothiazepin-on-(4)-1.1-dioide **6a–e** (s. Tab. 5)

a) 10 mMol des entsprechenden Thiochromanondioxids **5a–e** werden in 20 ccm Benzol unter Kühlen und Schütteln mit 1 ccm konz. Schwefelsäure und 20 mMol Stickstoffwasserstoffsäure in 10 ccm Benzol versetzt. Nach 5–10 Stdn. wird das entstandene Öl abgetrennt und mit Wasser verrieben.

b) 1 mMol des entsprechenden 1.5-Benzothiazepinons **4** wird in 40 ccm Eisessig in der Siedehitze tropfenweise mit 10 ccm 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Man erhitzt weitere 15 Min. unter Rückfluß und engt bis zur beginnenden Kristallisation i. Vak. ein.

Tab. 5. 2.3.4.5-Tetrahydro-1.5-benzothiazepin-on-(4)-1.1-dioide (**6a–e**)

-2.3.4.5-tetrahydro-1.5-benzothiazepin-on-(4)-1.1-dioxid	Schmp. Kristallform (umkrist. aus)	Methode*)	% Ausb.**)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
					C	H	N	
— (6a)	258° [Lit. ¹⁰⁾ : 246–247°] farblose Prismen (Äthanol)	A	40	C ₉ H ₉ NO ₃ S (211.2)	Ber.	51.17	4.30	6.63
		B	67		Gef.	51.08	4.25	6.55
7-Methyl- (6b)	247° [Lit. ⁶⁾ : 247°] farblose Prismen (Äthanol)	A	65	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃ S (225.3)				
		B	79					
7.9-Dimethyl- (6c)	214° farblose Prismen (Trichloräthylen/Petroläther)	A	15	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ S (239.3)	Ber.			5.85
					Gef.			5.51
7-Chlor- (6d)	299° [Lit. ¹⁰⁾ : 269°] farblose Prismen (Äthanol)	A	16	C ₉ H ₈ ClNO ₃ S (245.7)	Ber.	44.00	3.28	5.70
		B	52		Gef.	43.85	3.00	5.56
7-Brom- (6e)	305° farblose Prismen (Äthanol)	A	15	C ₉ H ₈ BrNO ₃ S (290.1)	Ber.	37.25	2.78	4.83
					Gef.	37.12	2.64	4.81

*) A durch Schmidt-Reaktion aus dem entsprechenden **5**; B durch Oxydation des entsprechenden **4**.

**) Analysenreine Produkte.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzothiazepin-on-(5)-1.1-dioide **3b–e** (s. Tab. 6)

a) 10 mMol des entsprechenden 1.4-Benzothiazepinons **2¹¹⁾** werden in 25 ccm siedendem Eisessig tropfenweise mit 5 ccm 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Man erhitzt weitere 5 Min. zum Sieden und engt i. Vak. auf ca. 5 ccm ein.

b) 10 mMol des entsprechenden 1.4-Benzothiazepinons **2¹¹⁾** werden in 40 ccm Eisessig portionsweise mit einer Lösung von 2.3 g (15 mMol) Kaliumpermanganat in 100 ccm Wasser versetzt. Man rührt 1 Stde. bei Raumtemp., entfärbt die Lösung durch Einleiten von Schwefeldioxid und engt auf 50 ccm ein.

Tab. 6. 2.3.4.5-Tetrahydro-1.4-benzothiazepin-on-(5)-1.1-dioide (**3b–e**)

-2.3.4.5-tetrahydro-1.4-benzothiazepin-on-(5)-1.1-dioxid	Schmp. Kristallform (umkrist. aus)	Methode*)	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
					N	S
7-Methyl- (3b)	219° farblose Stäbchen (Wasser)	A	43	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃ S (225.3)	Ber.	6.22
					Gef.	6.29
7.9-Dimethyl- (3c)	210° farblose Prismen (Trichloräthylen/Petroläther)	A	10	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ S (239.3)	Ber.	5.85
					Gef.	5.71
7-Chlor- (3d)	252° farblose Blättchen (Wasser)	A	82	C ₉ H ₈ ClNO ₃ S (245.7)	Ber.	5.70
					Gef.	5.73
7-Brom- (3e)	258–259° farblose Blättchen (Wasser)	B	89	C ₉ H ₈ BrNO ₃ S (290.1)	Ber.	4.83
					Gef.	4.83

*) A aus **2** und Wasserstoffperoxid; B aus **2** und Kaliumpermanganat.