

Untersuchungen in der Isochroman- und Isothiochroman-Reihe, XVIII¹⁾

Zur Umsetzung von 1-Chlorisothiochroman mit Diazomethan

Horst Böhme* und Friedrich Ziegler

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg/L.,

D-3550 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

Eingegangen am 5. November 1973

Bei der Einwirkung von Diazomethan auf 1-Chlorisothiochroman (1) entstehen in etwa gleicher Menge 2-Chlor-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (11) und 1-(Chlormethyl)isothiochroman (12). Die Strukturklärung erfolgte über die Dehydrochlorierungsprodukte 1,2-Dihydro-3-benzothiepin (14) und 1-Methylenisothiochroman (13) sowie die zugehörigen Sulfone 15, 16, 17 und 18. Zur Sicherung der Konstitution von 16 wurde auf unabhängigem Wege das isomere 1-Chlor-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (9) dargestellt.

Investigations in the Isochroman and Isothiochroman Series, XVIII¹⁾

The Reaction of 1-Chloroisothiochroman with Diazomethane

Diazomethane reacts with 1-chloroisothiochroman (1) to give equivalent amounts of 2-chloro-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepine (11) and 1-(chloromethyl)isothiochroman (12). The structure has been proved *via* the dehydrohalogenation products 1,2 dihydro-3-benzothiepine (14) and 1-methylene-isothiochroman (13) as well as with the help of the corresponding sulfones 15, 16, 17, and 18. In order to confirm structure 16 the isomeric 1-chloro-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepine-3,3-dioxide (9) was prepared by a different method.

Bisher scheint die Einwirkung von Diazomethan auf α -halogenierte Äther oder Thioäther nur an einem Beispiel untersucht zu sein²⁾, der Umsetzung von 1-Bromisochroman, die zu 1-(Brommethyl)isochroman führt³⁾. Wir fanden, daß auch 1-Chlorisothiochroman (1)⁴⁾ und Diazomethan in äther. Lösung lebhaft unter Stickstoffentwicklung miteinander reagieren und erhielten nach Einengen einen tief gelben, öligen Rückstand, der unter Abspaltung von Chlorwasserstoff bald dunkelgrün wurde und beim Versuch der Destillation verharzte. Versetzten wir bereits grün verfärbtes Reaktionsprodukt mit Triäthylamin in kleinen Anteilen, bis keine Reaktion unter Abscheidung des Hydrochlorids mehr zu beobachten war, und arbeiteten nach Zugabe von Wasser und Äther auf, so wurde ein gelbes Öl erhalten. Die Destillation über eine Vigreux-Kolonnen lieferte in etwa gleichen Mengen zwei farblose Fraktionen, eine halogenfreie und eine höhersiedende, halogenhaltige.

¹⁾ XVII. Mitteil.: H. Böhme und F. Ziegler, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

²⁾ H. Groß und E. Höfr, Angew. Chem. 79, 358 (1967); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 6, 335 (1967).

³⁾ E. Schmitz und A. Rieche, Chem. Ber. 89, 2807 (1956).

⁴⁾ H. Böhme, L. Tils und B. Unterhalt, Chem. Ber. 97, 179 (1964).

Die Analyse der niedriger siedenden Fraktion stimmte auf die Bruttoformel $C_{10}H_{10}S$. IR- und NMR-Spektrum sprachen für das Vorliegen von 1,2-Dihydro-3-benzothiepin (14). Die Oxidation mit Phthalmonopersäure lieferte ein Sulfon, dessen Schmelzpunkt, NMR- und IR-Spektrum dementsprechend für das bereits auf anderem Wege dargestellte⁵⁾ 1,2-Dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (15) zuträfen.

Der zweiten, halogenhaltigen Fraktion kam nach der Analyse die Bruttoformel $C_{10}H_{11}ClS$ zu. Einen Hinweis auf ihre Struktur brachte die Dehydrochlorierung mit propanol. Kalilauge bei Raumtemperatur, die, wie Analyse, Spektren und Brechungsindex zeigten, zu dem zu 14 isomeren 1-Methylenisothiochroman (13) führte. Dieser Befund wies zusammen mit den spektroskopischen Eigenschaften darauf hin, daß die höhersiedende, halogenhaltige Fraktion des aus 1-Chlorisothiochroman (1) und Diazomethan erhaltenen Gemisches 1-(Chlormethyl)isothiochroman (12) war. Dementsprechend führte die Oxidation mit Phthalmonopersäure zum zugehörigen Sulfon 17, das beim Behandeln mit Triäthylamin unter Abspaltung von Chlorwasserstoff in 1-Methylenisothiochroman-2,2-dioxid (18) überging, welches auch aus dem Sulfid 13 mit Phthalmonopersäure zu gewinnen war.

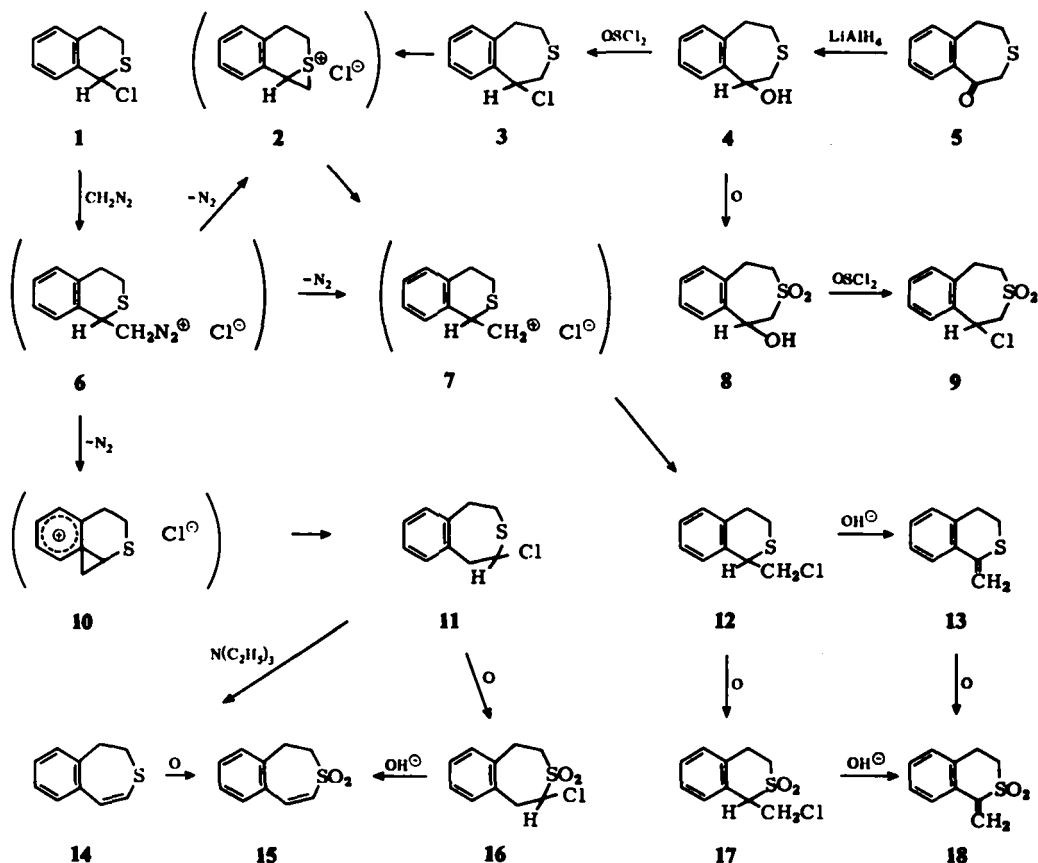
Die Entstehung der 1-Chlormethyl-Verbindung 12 bei der Umsetzung von 1-Chlorisothiochroman (1) mit Diazomethan war nach dem analogen Befund bei 1-Bromisothiochroman³⁾ verständlich, während die Ringerweiterung unter Bildung von 14 noch einer Klärung bedurfte. Durch Persäureoxidation des Rohproduktes der Diazomethanumsetzung schien es möglich, über isolierbare, stabile Sulfone Hinweise auf Zwischenprodukte zu erhalten und damit einen Einblick in den Ablauf der Reaktion zu gewinnen. Tatsächlich gelang es, durch fraktionierte Kristallisation aus dem Oxidationsprodukt neben dem oben beschriebenen 1-(Chlormethyl)isothiochroman-2,2-dioxid (17) ein zweites, diesem isomeres Sulfon zu isolieren, das beim Behandeln mit propanol. Kalilauge in 1,2-Dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (15) überging und dem damit die Struktur 9 oder 16 zukommen sollte. Durch Synthese des Sulfons 9 auf unabhängigem Wege war eine Entscheidung über die Struktur der isolierten Verbindung möglich.

Dazu wurde 1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (5)⁶⁾ mit Lithiumalanat zum sekundären Alkohol 4 reduziert. Setzte man diesen mit Thionylchlorid um, so wurde anstelle des erwarteten 1-Chlor-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepins (3) das isomere 1-(Chlormethyl)isothiochroman (12) erhalten. Auch wenn man die Chlorierung so schonend wie möglich durchführte und das Rohprodukt mit Phthalmonopersäure oxidierte, war nur 1-(Chlormethyl)isothiochroman-2,2-dioxid (17) zu isolieren, nicht aber 9. Anscheinend entsteht also intermediär das Thiiranium-Ion 2, das einsinnig unter Bildung des Isothiochroman-Derivates 12 gespalten wird. Dieses steht in Analogie zu der kürzlich beschriebenen Reaktion von *o*-Divinylbenzol und Schwefeldichlorid, die ebenfalls unter Ringverengung zu einem benzokondensierten Thio-pyran-Derivat führt⁷⁾. Oxidierten wir daraufhin 1,2,4,5-Tetrahydro-3-benzothiepin-1-ol (4) zunächst mit Phthalmonopersäure zu dem auf anderem Wege⁶⁾ bereits dar-

⁵⁾ F. J. Lotspeich, *J. Org. Chem.* **30**, 2068 (1965).

⁶⁾ W. E. Truce und F. J. Lotspeich, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 848 (1956).

⁷⁾ T. J. Barton und R. C. Kippenhan jr., *J. Org. Chem.* **37**, 4194 (1972).



gestellten Sulfon **8** und setzten dieses mit Thionylchlorid in Gegenwart von DMF um, so war das gesuchte Sulfon **9** ohne Schwierigkeit zu gewinnen. Es war nach Schmelzpunkt und Spektren nicht mit dem über die Umsetzung von **1** mit Diazomethan erhaltenen Sulfon identisch; letzterem mußte damit die Struktur **16** zukommen.

Aus 1-Chlorisothiochroman (**1**) und Diazomethan entstehen somit nebeneinander 1-(Chlormethyl)isothiochroman (**12**) und 2-Chlor-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (**11**). Als α -halogener Thioäther reagiert **11** beim Behandeln mit tertiärem Amin leicht unter Dehydrochlorierung⁸⁾ und Bildung von 1,2-Dihydro-3-benzothiepin (**14**).

Dem Fonds der Chemischen Industrie und den Farbwerken Hoechst AG danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

⁸⁾ H. Böhme und H. Bentler, Chem. Ber. **89**, 1464 (1956).

Experimenteller Teil

1,2-Dihydro-3-benzothiepin (14): Durch Chlorieren von 0.1 mol Isothiochroman frisch hergestelltes 1-Chlorisothiochroman (1)⁴⁾ wurde in 50 ml absol. Äther gelöst und unter Rühren zu einer auf + 5°C gekühlten Lösung von 7.0 g Diazomethan in 300 ml absol. Äther getropft. Nachdem die exotherme Reaktion unter N₂-Entwicklung abgeklungen war, wurde noch 2 h bei Raumtemp. gerührt, sodann überschüss. Diazomethan durch Zugabe von Eisessig beseitigt und i. Vak. eingeengt. Das hinterbliebene braune Öl färbte sich nach einigen min unter HCl-Abgabe grün. Unter Rühren fügte man Triäthylamin in kleinen Anteilen hinzu, bis keine Reaktion unter Abscheidung des Hydrochlorids mehr eintrat, trennte nach Zugabe von Äther und Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte ein. Der ölige Rückstand wurde über eine 10 cm lange Vigreux-Kolonne destilliert; bei 65–90°C/0.05 Torr ging mit wenig Isothiochroman verunreinigtes **14** über, das durch wiederholtes Fraktionieren in reinem Zustand zu erhalten war. Sdp. 67–68°C/0.04 Torr, n_D^{20} 1.6563, Ausb. 4.4 g (27%).

¹H-NMR (C₂Cl₄): τ = 2.6–3.3 (m, 4 Ar-H), 3.54, 3.88 (AB, J_{AB} = 12 Hz, HC=CH), 6.5–7.1 (mc, 2 CH₂).

C₁₀H₁₀S (162.3) Ber. C 74.00 H 6.21 S 19.75 Gef. C 73.91 H 6.25 S 19.04

1,2-Dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (15)

a) 2.4 g **14** in 30 ml Äther gab man bei –15°C zu 6.0 g Phthalmonopersäure⁹⁾ in 100 ml Äther. Nach 72 h bei Raumtemp. wurde die ausgeschiedene Phthalsäure abfiltriert und mit Äther gewaschen, die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Einengen hinterbleibende Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 135°C (Lit.⁵⁾ 135–137°C), Ausb. 1.8 g (62%).

IR (KBr): ν_{C-Cl} 1620, ν_{SO_2} 1118, 1280 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.3–2.8 (m, 4 Ar-H), 3.15, 3.58 (AB, J_{AB} = 13 Hz, HC=CH), 6.3–6.8 (m, 2 CH₂).

C₁₀H₁₀O₂S (194.3) Ber. C 61.82 H 5.19 S 16.50 Gef. C 61.67 H 5.28 S 16.56

b) 0.46 g des nachstehend beschriebenen **16** wurden in 10 ml Benzol gelöst und mit 5.0 ml 0.5 N propanol. Kalilauge 12 h bei Raumtemp. gerührt. Ausgefallenes Kaliumchlorid wurde über eine Fritte abgetrennt und mit Äther gewaschen. Die äther. Lösungen schüttelte man mit Wasser aus, trennte, neutralisierte die wäbr. Phase mit 6 N HCl und ätherte erneut aus. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 134–135°C, nach Misch-Schmp. und Spektren identisch mit voranbeschriebenem **15**. Ausb. 0.2 g (ca. 50%).

1-(Chlormethyl)isothiochroman (12): Folgt **14** als höhersiedende Fraktion bei der Destillation des aus **1** und Diazomethan erhaltenen Gemisches. Wenn bei 0.05 Torr/Badtemp. 170°C nichts mehr übergeht, entfernt man die Vigreux-Kolonne und erhält bei einer Badtemp. bis 200°C 5.2 g (26%) **12**. Sdp. 92–94°C/0.05 Torr, n_D^{20} 1.6119. – ¹H-NMR (C₂Cl₄): τ = 2.6–3.2 (m, 4 Ar-H), 5.8–6.5 (m, CH₂Cl–CH), 6.7–7.6 (m, 2 CH₂).

C₁₀H₁₁ClS (198.7) Ber. C 60.44 H 5.58 S 16.13 Gef. C 60.64 H 5.64 S 15.98

1-(Chlormethyl)isothiochroman-2,2-dioxid (17): Aus 3.0 g **12** und Monophthalpersäure in Äther analog **15**. Farblose Kristalle vom Schmp. 102–103°C (aus Äthanol), Ausb. 2.2 g (64%). – IR (KBr): ν_{SO_2} 1315, 1290, 1121, 1110 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.4–3.0 (m, 4 ArH), 5.4–6.0 (m, CH₂Cl–CH), 6.3–6.9 (m, 2 CH₂).

C₁₀H₁₁ClO₂S (230.7) Ber. C 52.06 H 4.81 Cl 15.37 S 13.90
Gef. C 52.01 H 4.82 Cl 14.93 S 13.95

⁹⁾ H. Böhme, Ber. Deut. Chem. Ges. **70**, 379 (1937).

1-Methylenisothiochroman (13): 3.5 g **12** rührte man bei Raumtemp. 12 h mit 40 ml 0.5 N propanol. Kalilauge. Anschließend wurde wie bei **15** aufgearbeitet und der nach dem Einengen verbleibende Rückstand destilliert. Sdp. 68°C/0.04 Torr, n_D^{20} 1.6339, Ausb. 2.2 g (78%). — IR (Film): $\nu_{C=C}$ 1600 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (C_2Cl_4): $\tau = 2.3-2.7$ (m, 1 Ar-H), 2.7–3.3 (m, 3 Ar-H), 4.50 und 4.84 (2 s, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 6.7–7.5 (m, 2 CH_2).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{S}$ (162.3) Ber. C 74.00 H 6.21 S 19.75 Gef. C 73.42 H 6.11 S 19.41

1-Methylenisothiochroman-2,2-dioxid (18)

a) Aus 0.8 g **13** mit Phthalmonopersäure in Äther analog **15**. Schmp. 104–105°C (aus Äthanol), Ausb. 0.75 g (77%). — IR (KBr): ν_{SO_2} 1306, 1286, 1155, 1132 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.2-3.0$ (m, 4 Ar-H), 3.78 und 3.63 (AB, $J = 1.5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 6.3–6.9 (m, 2 CH_2).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ (194.3) Ber. C 61.82 H 5.19 S 16.50 Gef. C 61.80 H 5.27 S 16.07

b) 1.4 g **17** in 30 ml Benzol wurden mit 0.7 g Triäthylamin 6 h auf dem Wasserbad unter gelegentlichem Umschütteln gelinde erwärmt. Ausgeschiedenes Triäthylammoniumchlorid trennte man ab und wusch es mit Benzol. Den beim Einengen hinterbleibenden Rückstand kristallisierte man aus Äthanol um. Schmp. 104–105°C, nach Misch-Schmp. und Spektren identisch mit vorstehend beschriebenem **18**.

2-Chlor-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (16): Die wie bei **14** beschriebene, aus **1** und Diazomethan in Äther erhaltene Lösung wurde auf 70 ml eingengt und bei –15°C mit 22.8 g Monophthalpersäure in 250 ml Äther versetzt. Nach 3 d bei Raumtemp. arbeitete man, wie bei **15** beschrieben, auf und löste den nach Eindampfen der äther. Lösung erhaltenen Rückstand in heißem Äthanol. Nach dem Erkalten goß man vom öligen Rückstand ab und wiederholte dieses Herauslösen mehrmals. Beim Eindampfen der äthanol. Auszüge wurden 1.1 g (5%) **16** als farblose Kristalle vom Schmp. 165–166°C (aus Äthanol/Chloroform) erhalten.

IR (KBr): ν_{SO_2} 1323, 1305, 1120 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.7$ (mc, 4 Ar-H), 5.15, 6.20, 6.66 (ABX, $J_{\text{AB}} = 15.7$, $J_{\text{AX}} = 7.9$, $J_{\text{BX}} = 1.5$ Hz), 6.4–7.2 (m, 2 CH_2).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{S}$ (230.7) Ber. C 52.06 H 4.81 Cl 15.37 S 13.90
Gef. C 52.30 H 4.74 Cl 15.47 S 13.81

Der in kaltem Äthanol nicht gelöste, ölige Rückstand erstarrte nach der Destillation bei 10^{-2} Torr und wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.4 g (10%) **17**, Schmp. 102–103°C, nach Misch-Schmp. und Spektren identisch mit der oben beschriebenen Substanz.

1,2,4,5-Tetrahydro-3-benzothiepin-1-ol (4): Unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß tropfte man die Lösung von 5.7 g 1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (**5**)⁶⁾ in 20 ml absol. Äther zur Suspension von 0.5 g Lithiumalanat in 50 ml Äther und erhitze anschließend 1 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wurde durch Zugabe von 50 ml Eiswasser hydrolysiert, mit verd. Schwefelsäure bis zur Klärung versetzt und getrennt. Die getrocknete Äther-Phase hinterließ beim Einengen 5.6 g (97%) **4**, farblose Kristalle vom Schmp. 107–108°C (aus Äthanol).

IR (CHCl_3): ν_{OH} 3423, 3592 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.5-3.1$ (m, 4 Ar-H), 5.00 (t, CH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{OS}$ (180.3) Ber. C 66.62 H 6.71 S 17.78 Gef. C 66.35 H 6.64 S 18.09

Chlorierte man 5.4 g **4** in 30 ml Chloroform bei 0–5°C mit 4.0 g Thionylchlorid unter Zugabe von 1 ml Dimethylformamid, rührte bei Raumtemp. noch 1 h und engte ein, so erhielt man 4.8 g (80%) **12**, identifiziert durch Sdp., IR- und NMR-Spektrum.

1-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (8): Aus 5.4 g **4** mit Phthalmonopersäure in Äther analog **15**. Farblose Kristalle vom Schmp. 186°C (aus Äthanol) (Lit.⁶⁾ 185.5–187°C). Ausb. 5.2 g (82%). — IR (KBr): ν_{OH} 3490, ν_{SO_2} 1289, 1276, 1115 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: $\tau = 2.1\text{--}2.5$ (m, 1 Ar-H), 2.5–2.9 (m, 3 Ar-H), 3.87 (d, $J = 5$ Hz, OH), 4.6–5.1 (mc, CH), 6.4–7.4 (m, 3 CH_2).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ (212.3) Ber. C 56.58 H 5.70 S 15.10 Gef. C 56.27 H 5.61 S 15.06

1-Chlor-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (9): 3.2 g **8**, in 25 ml absol. Chloroform suspendiert, wurden nach Zugabe von 2.2 g Thionylchlorid und 0.5 ml Dimethylformamid 30 min bei Raumtemp. gerührt und anschließend 1 h unter Rückfluß erhitzt. Den nach Einengen hinterbleibenden Rückstand wusch man mit Wasser und kristallisierte aus Äthanol um. Schmp. 171–172°C, Ausb. 2.3 g (67%).

IR (KBr): ν_{SO_2} 1287, 1273, 1113 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.9\text{--}2.3$ (m, 1 Ar-H), 2.3–2.9 (m, 3 Ar-H), 4.39 (dd, $J = 11.5$ Hz, CH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{S}$ (230.7) Ber. C 52.06 H 4.81 Cl 15.37 S 13.90

Gef. C 51.77 H 4.64 Cl 15.35 S 14.34

[412/73]