

Heterocyclische Siebenring-Verbindungen, XVI<sup>1)</sup>

## Synthese gezielt 3,5-substituierter 4-Phenyl-1-benzothiepine

Hans Hofmann\*, Hans-Joachim Haberstroh, Bernd Appler, Bernd Meyer und Helmut Herterich

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg,  
D-8520 Erlangen, Henkestraße 42

Eingegangen am 11. April 1975

Die 5-Methoxy-2,3-dihydro-Vorstufe **2** wird in die 4-Phenyl-1-benzothiepine **7** und **8** übergeführt; aus der 2,5-Dihydro-Vorstufe **12** werden die 4-Phenyl-1-benzothiepine **13** und **14** dargestellt. Das 1-Benzothiepin **17** wird direkt aus dem Siebenring-Diketon **1** erhalten. Das 3-cyano-substituierte 1-Benzothiepin **22** erhält man aus der 2,5-Dihydro-Vorstufe **21**. Es werden einige Ringverengungs- bzw. Ringspaltungsreaktionen des heterocyclischen Siebenring-Systems beschrieben.

Heterocyclic Seven-membered Ring Compounds, XVI<sup>1)</sup>

## Synthesis of 3,5-Substituted 4-Phenyl-1-benzothiepins

4-Phenyl-1-benzothiepins **7** and **8** are synthesized starting from their 5-methoxy-2,3-dihydro-precursor **2**; using the 2,5-dihydro-intermediate **12** yields the 4-phenyl-1-benzothiepins **13** and **14**. The 1-benzothiepin **17** can be obtained from the diketone **1** directly. The 3-cyano-substituted compound **22** is prepared from its 2,5-dihydro-precursor **21**. Some ring-contraction and ring-cleavage reactions of the heterocyclic seven-membered ring-system are described.

Seit der Synthese des ersten bei Raumtemperatur stabilen 1-Benzothiepins<sup>2, 3)</sup> wurden von uns<sup>4, 5)</sup> und anderen<sup>6)</sup> weitere recht unterschiedlich thermolabile Derivate dieses Ringsystems dargestellt. Mittlerweile sind auch zwei Synthesen der Stammsubstanz selbst veröffentlicht worden<sup>7, 8)</sup>. Im Verlauf unserer synthetischen Arbeiten hat sich nun ähnlich wie bei den analogen 1-Benzoxepinen gezeigt, daß die Substituenten am Heteroring einen bedeutenden Einfluß auf die Reaktivität des 1-Benzothiepin-Ringsystems haben<sup>9)</sup>, insbesondere auf die thermische Bildung von Naphthalin-

<sup>1)</sup> XV. Mitteil.: H. Hofmann und P. Hofmann, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

<sup>2)</sup> H. Hofmann und H. Westernacher, Angew. Chem. **78**, 980 (1966); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **5**, 958 (1966).

<sup>3)</sup> H. Hofmann und H. Westernacher, Chem. Ber. **102**, 205 (1969).

<sup>4)</sup> H. Hofmann, B. Meyer und P. Hofmann, Angew. Chem. **84**, 477 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 423 (1972).

<sup>5)</sup> H. Herterich, Diplomarbeit, Univ. Erlangen-Nürnberg 1974.

<sup>6)</sup> D. N. Reinhoudt und C. G. Kouwenhoven, J. C. S. Chem. Commun. **1972**, 1232.

<sup>7)</sup> V. J. Traynelis, Y. Yoshikawa, J. C. Sih und L. J. Miller, J. Org. Chem. **38**, 3978 (1973).

<sup>8)</sup> J. Murata, T. Tatsouka und Y. Sugihara, Angew. Chem. **86**, 161 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 142 (1974).

<sup>9)</sup> Zum Einfluß von Substituenten am heterocyclischen  $\pi$ -System von 1-Benzoxepinen auf die Geschwindigkeit der thermischen und der photochemischen Umlagerung vgl.: H. Hofmann, Kurzvortrag bei der Chemiedozententagung in Münster 1973; ausführliche Veröffentlichung in Vorbereitung.

Derivaten unter Eliminierung von Schwefel<sup>10)</sup>, auf die thermische Umlagerung zu Derivaten des 1-Naphthylmercaptans<sup>11,12)</sup> sowie die photochemische Umlagerung zu substituierten Cyclobuta[b]1-benzothiophenen<sup>13)</sup>. Obgleich auch beim 1-Benzothiepin-System wie in der Sauerstoff-Reihe C-3 und C-5 im Grundzustand die C-Atome mit der höchsten  $\pi$ -Elektronendichte sind<sup>4,14)</sup>, so daß an diesen Stellen wie bei den 1-Benzoxepinen der größte Substituenteneinfluß auf das heterocyclische  $\pi$ -System zu erwarten ist, hatten sich schon zu Beginn unserer Arbeiten in der Schwefel-Reihe erhebliche Unterschiede im Substituenteneinfluß auf diese beiden Ringsysteme ergeben. Dabei mußte zunächst anhand einer größeren Zahl von gezielt substituierten 1-Benzothiepinen geklärt werden, ob der Substituenteneinfluß auf das Thiepin-System dem auf das Oxepin-System bezüglich der Reihenfolge der Substituenten entspricht und nur graduelle Unterschiede vorliegen, oder ob man beim Thiepin-System eine andere Reihung der Substituenten vornehmen muß.

Aus diesem Grund haben wir analog zu unserem in der Sauerstoff-Reihe gut ausgearbeiteten Syntheseweg für 1-benzo-kondensierte Siebenring-Heterocyclen<sup>15)</sup> eine Reihe von 3,5-donor- bzw. 3,5-acceptor-substituierten 4-Phenyl-1-benzothiepinen dargestellt. Dabei haben sich gelegentlich auch bezüglich der Reaktivität von Zwischenprodukten erhebliche Unterschiede zur Sauerstoff-Reihe ergeben, so daß wir noch nicht alle in der 1-Benzoxepin-Reihe beschriebenen Substitutionsmuster auf die 1-Benzothiepin-Reihe übertragen konnten. In nachfolgenden Veröffentlichungen werden wir dann über die oben genannten Umwandlungsreaktionen dieser unterschiedlich substituierten 1-Benzothiepine berichten<sup>16)</sup>.

## 1. Synthese von 5-Methoxy-4-phenyl-2,3-dihydro-1-benzothiepin-3-on (2) und Umwandlung in die 1-Benzothiepine 7 und 8

Zur Synthese der Dihydro-Vorstufe 2 wurde das bekannte<sup>2,3)</sup> Siebenring-Diketon 1 entweder mit Diazomethan in Äther, oder – mit schlechterer Ausbeute – mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Tetrahydrofuran methyliert. Aus dem öligen Rohprodukt der Diazomethan-Methylierungsansätze konnte zusätzlich zu 2 durch Chromatographie an Kieselgel noch der Methyläther 3 isoliert werden. Den aus Methylierungsversuchen am entsprechenden Sauerstoff-Diketon<sup>17)</sup> zu erwartenden Methyläther 4 konnten wir bisher nicht darstellen. Während die Struktur von 3 durch die  $\nu_{\text{CO}} = 1672 \text{ cm}^{-1}$ <sup>18)</sup> und die beiden Singulets im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\tau = 4.20$  und  $4.29$ )<sup>19)</sup> gestützt wird,

<sup>10)</sup> Einen Hinweis darauf geben schon die sehr unterschiedlichen Stabilitätsangaben und Darstellungsbedingungen der Lit.<sup>2-8)</sup>.

<sup>11)</sup> Dieser Umlagerungstyp von 1-Benzothiepinen wurde erstmals beschrieben von: *H. Hofmann* und *H. Westernacher*, *Angew. Chem.* **79**, 238 (1967); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **6**, 255 (1967). Wenige Jahre früher war bei einem vergeblichen Versuch zur Synthese eines 1-Benzothiepins u. a. Bis(1-naphthyl)disulfid als Reaktionsprodukt gefunden worden, das auf diesem Umlagerungsweg entstanden sein könnte: *V. J. Traynelis* und *J. R. Livingston jr.*, *J. Org. Chem.* **29**, 1092 (1964).

<sup>12)</sup> *H. Hofmann*, *H. Westernacher* und *H.-J. Haberstroh*, *Chem. Ber.* **102**, 2595 (1969).

<sup>13)</sup> Erstmals beschrieben von *H. Hofmann* und *B. Meyer*, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4597.

<sup>14)</sup> *M. J. S. Dewar* und *N. Trinajstić*, *Tetrahedron* **26**, 4269 (1970).

<sup>15)</sup> Vgl. auch: *H. Hofmann* und *P. Hofmann*, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1301.

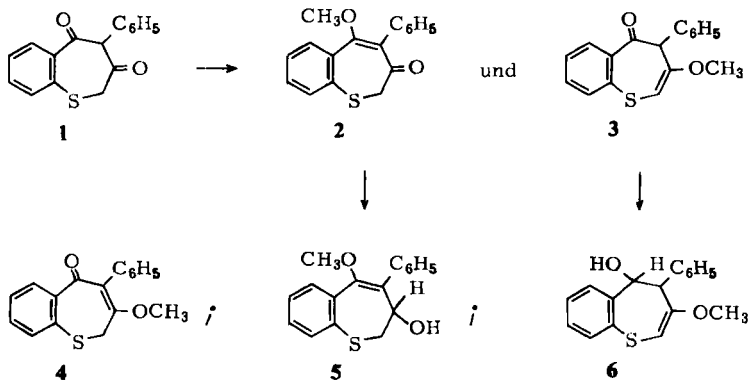
<sup>16)</sup> Die auf Grund der Darstellungsmethode stets vorhandene 4-Phenyl-Gruppe besitzt keinen Einfluß auf die Allgemeingültigkeit der zu erwartenden Aussagen, erleichtert aber in vielen Fällen die Beurteilung der spektroskopischen Daten.

<sup>17)</sup> *A. Seubert*, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1973.

<sup>18)</sup> Im Siebenring-Diketon 1 liegen die  $\nu_{\text{CO}}$  bei  $1732$  und  $1673 \text{ cm}^{-1}$  (K.Br), vgl. I. c.<sup>3)</sup>.

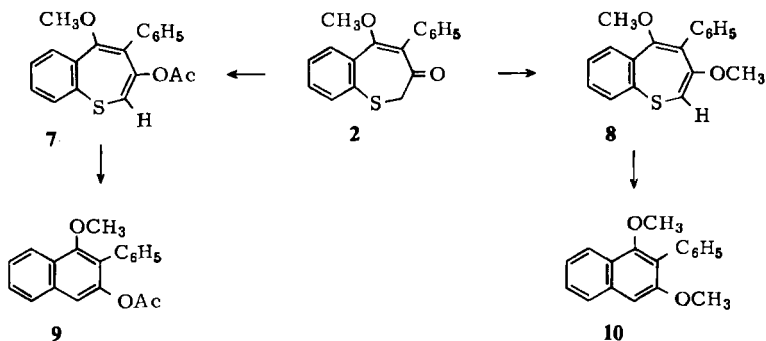
<sup>19)</sup> Auffallenderweise beobachtet man keine allylische Kopplung zwischen 2-H und 4-H; offenbar stehen diese beiden H-Atome in einem sehr kleinen Interplanarwinkel zueinander.

lassen sich die spektroskopischen Daten des Hauptprodukts **2**,  $\nu_{\text{CO}} = 1646 \text{ cm}^{-1}$  (KBr) und Singulett im  $^1\text{H-NMR-Spektrum}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) bei  $\tau = 6.44$  und  $6.74$  sowohl mit Struktur **2** als auch mit **4** in Einklang bringen. Daher wurden die beiden Methylierungsprodukte mit Natriumboranat zu den Alkoholen **5** bzw. **6**<sup>20)</sup> reduziert, deren  $^1\text{H-NMR-Spektren}$  eine sichere Strukturzuordnung für **2** und **3** erlaubten. Einen zusätzlichen Beweis für die Konstitution **2** liefert die thermische Entschwefelung von **7** zu **9** (siehe dort).



Die Umsetzung von **2** mit Acetanhydrid in Triäthylamin/4-Dimethylaminopyridin<sup>21)</sup> bei  $-10^\circ\text{C}$  lieferte mit hoher Ausbeute das nahezu farblose 3-Acetoxy-1-benzothiepin **7**. Im IR-Spektrum von **7** erscheint die  $\nu_{\text{CO}}$  der Enolacetat-Gruppe bei  $1759 \text{ cm}^{-1}$  (KBr); das  $^1\text{H-NMR-Spektrum}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) enthält die charakteristischen Singulett von 2-H bei  $\tau = 4.03$ , 5-OCH<sub>3</sub> bei  $\tau = 6.73$  und 3-COCH<sub>3</sub> bei  $\tau = 8.38$ . Im Massenspektrum ( $M^+ m/e = 324$ ) erfolgt zunächst Ketenabspaltung zum Basispeak, gefolgt von Schwefeleliminierung.

Erhitzt man **7** in Cyclohexan zum Rückfluß, so erfolgt praktisch quantitativ Eliminierung von Schwefel unter Bildung des Naphthalin-Derivates **9**<sup>22)</sup>.



<sup>20)</sup> Verbindung **6** wurde nur durch das  $^1\text{H-NMR-Spektrum}$  charakterisiert.

<sup>21)</sup> W. Steglich und G. Höfle, *Angew. Chem.* **81**, 1001 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8**, 981 (1969).

<sup>22)</sup> Die für **9** gefundenen Daten würden auch für die zu **9** isomere Konstitution des 1-Acetoxy-3-methoxy-2-phenylnaphthalins zutreffen. Diese Verbindung ist jedoch mit eindeutig anderem Schmelzpunkt in l. c.<sup>38)</sup> beschrieben, so daß wir mit den ermittelten Daten die Konstitution **9** sicher zuordnen dürfen (s. exp. Teil).

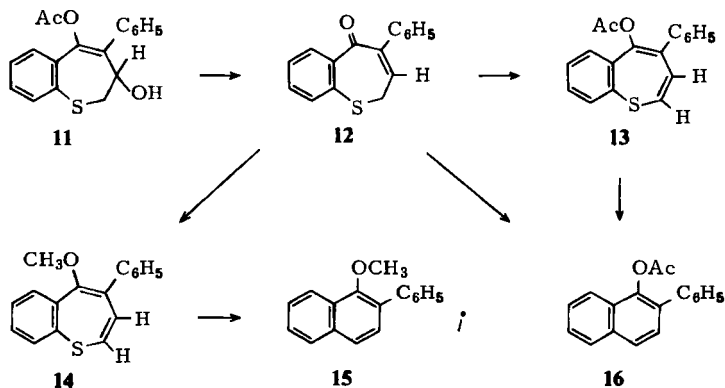
Deprotonierung von **2** mit Kalium-*tert*-butylat in Tetrahydrofuran bei 0°C und Methylierung des intermediären Enolat-Anions mit Dimethylsulfat lieferte das 3,5-Dimethoxy-1-benzothiepin **8**. Beweisend für dessen Struktur sind die  $\nu_{C=C}$  bei  $1626\text{ cm}^{-1}$  (KBr), das charakteristische Signal von 2-H im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) bei  $\tau = 4.63$  sowie die Signale der beiden Methoxygruppen bei  $\tau = 6.67$  und  $6.81$ . Das UV-Spektrum von **8** enthält ein langwelliges Maximum bei  $268\text{ nm}$  (*n*-Heptan) und zeigt den schon von den 1-Benzoxepinen her bekannten <sup>15)</sup> intensitätsschwachen langwelligeren Ausläufer bis in den sichtbaren Bereich.

Die thermische Entschwefelung von **8** wurde wie bei **7** vorgenommen und lieferte mit hoher Ausbeute das Naphthalin-Derivat **10**, dessen Konstitution durch die spektroskopischen Daten gesichert ist <sup>23)</sup>.

Über die thermische Umlagerung der Thiepine **7** und **8** unter Bildung von Derivaten des 1-Naphthylmercaptans wird gesondert berichtet werden.

## 2. Synthese von 4-Phenyl-2,5-dihydro-1-benzothiepin-5-on (**12**) und Umwandlung in die 1-Benzothiepine **13** und **14**

Als Ausgangsmaterial diente die von uns bereits beschriebene Hydroxyverbindung **11** <sup>3)</sup>, aus der durch Erhitzen mit *p*-Toluolsulfonsäure in feuchtem Benzol unter Eliminierung von Essigsäure die 2,5-Dihydro-Vorstufe **12** gewonnen wurde. Für die Konstitution des nur als Öl erhaltenen **12** sprechen die durch Erhitzen mit Natriumacetat/Acetanhydrid induzierte Schwefeleliminierung <sup>24)</sup> zu **16** <sup>25)</sup>, das IR-Spektrum (KBr) mit  $\nu_{\text{CO}} = 1660\text{ cm}^{-1}$  sowie die Signale für 2-H (*d*,  $\tau = 6.6$ ,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 3-H (*t*,  $\tau = 3.55$ ) und das durch die 5-Keto-Gruppe tieffeld-verschobene 6-H (*mc*,  $\tau = 2.1$ ) im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum <sup>26)</sup>.



<sup>23)</sup> In der Literatur ist zwar das 2-Phenyl-1,3-naphthalindiol und das entsprechende Diacetat beschrieben, nicht aber **10**.

<sup>24)</sup> Man darf wohl annehmen, daß hierbei **13** als Zwischenstufe durchlaufen wird.

<sup>25)</sup> **16** wird zwar von *H. Decker*, *Liebigs Ann. Chem.* **362**, 305 (1907), erwähnt, wurde aber weder durch einen Schmelzpunkt charakterisiert, noch analysiert. Die von uns erhaltenen analytischen und spektroskopischen Daten beweisen die angegebene Formulierung.

<sup>26)</sup> Die analoge Sauerstoff-Verbindung findet sich bei *H. Hofmann* und *H.-J. Haberstroh*, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 2032.

Die „Dienol-Acetylierung“<sup>27)</sup> von **12** in Triäthylamin mit Acetanhydrid/4-Dimethylaminopyridin<sup>21)</sup> führte glatt zum 5-Acetoxy-1-benzothiepin **13**. Zur Reinigung chromatographierte man das Rohprodukt sofort an einer gekühlten Kieselgel-Säule. Beim weiteren Umkristallisieren mußte man längeres Erwärmen tunlichst vermeiden, um nicht durch ständige Schwefel-Eliminierung das Präparat laufend mehr zu verunreinigen. Das IR-Spektrum (KBr) des hellgelben **13** enthält die  $\nu_{\text{CO}}$  der Enolacetatgruppe bei  $1756\text{ cm}^{-1}$ . Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) erscheinen 3-H und 2-H als AB-System mit Dubletts bei  $\tau = 3.43$  und  $3.75$ , die Acetoxygruppe absorbiert bei  $\tau = 8.04$ . Die Fragmentierung von **13** im Massenspektrum beginnt mit der Abspaltung von Keten und konkurrierend dazu mit Schwefeleliminierung.

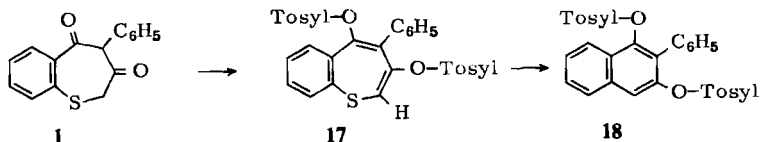
Wie bei **12** wurde auch aus **13** beim Erhitzen mit Natriumacetat/Acetanhydrid das Schwefeleliminierungsprodukt **16** erhalten.

Die Methylierung von **12** zum blaßgelben 5-Methoxy-1-benzothiepin **14** wurde wie bei **8** vorgenommen. Im IR-Spektrum (KBr) von **14** findet man wie bei **8** eine intensive  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  bei  $1612\text{ cm}^{-1}$ ; das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigt die Signale für 3-H und 2-H als AB-Dubletts bei  $\tau = 3.6$  und  $3.96$  sowie das Singulett der Methoxygruppe bei  $\tau = 6.68$ . Im Massenspektrum konkurrieren die primäre Abspaltung von  $\text{CH}_3$  und die von Schwefel.

Wie **12** und **13** spaltet auch **14** mit Natriumacetat/Acetanhydrid quantitativ Schwefel ab und man erhält das Naphthalin-Derivat **15**<sup>28)</sup>.

### 3. Synthese von 4-Phenyl-1-benzothiepin-3,5-diyl-ditosylat (**17**)

Bei der Umsetzung des Siebenring-Diketons **1**<sup>2,3)</sup> mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin/4-Dimethylaminopyridin<sup>21)</sup> wurde überraschenderweise ganz glatt das 1-Benzothiepin **17** erhalten. Das farblose **17** ist wie alle hier beschriebenen 1-Benzothiepine in kristalliner Form bei Raumtemperatur stabil, spaltet aber schon beim Erhitzen in Tetrachlorkohlenstoff<sup>29)</sup> quantitativ Schwefel ab zu **18** und erweist sich damit als vergleichbar instabil wie das analoge, schon früher beschriebene Diacetat<sup>2,3)</sup>. Beweisend für die Konstitution **17** ist die thermische Entschwefelung zu **18**<sup>30)</sup> sowie die Lage des 2-H-Signals im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) bei  $\tau = 3.74$ <sup>31)</sup> und der Tosyl- $\text{CH}_3$ -Gruppen bei  $\tau = 7.64$  und  $7.72$  (weitere Angaben zu **17** und **18** s. exp. Teil).



<sup>27)</sup> Vgl. die analogen Umsetzungen in der Sauerstoff-Reihe: H. Hofmann und P. Hofmann, Chem. Ber. **106**, 3571 (1973).

<sup>28)</sup> **15** wurde von Y. Ahmad und D. H. Hey, J. Chem. Soc. **1959**, 3819, aus 2-Acetamido-1-methoxynaphthalin dargestellt, aber lediglich durch Schmelzpunkt und Analyse charakterisiert.

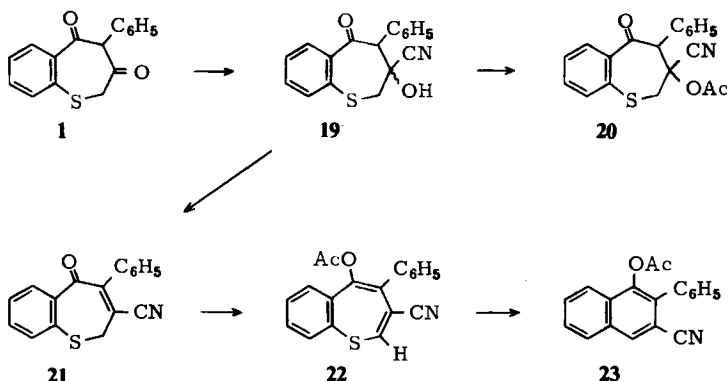
<sup>29)</sup> Beim Erhitzen einer Lösung von 0.5 g **17** in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff unter Rückfluß konnte nach 30 min weder im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch im DC **17** nachgewiesen werden.

<sup>30)</sup> Auch beim Versuch zur Gewinnung eines Massenspektrums von **17** trat wegen der hierbei notwendigen Ofentemperatur ( $145^\circ\text{C}$ ) schon im Einlaßsystem vollständige thermische Schwefeleliminierung ein, und man registrierte lediglich das Massenspektrum von **18**.

<sup>31)</sup> Beim analogen Diacetat liegt das Singulett von 2-H bei  $\tau = 3.93$ ; in l. c.<sup>3)</sup> war hierfür irrtümlich  $\tau = 4.0$  angegeben worden.

#### 4. Synthese von 5-Acetoxy-4-phenyl-1-benzothiepin-3-carbonitril (22)

Zur Gewinnung eines  $\pi$ -acceptor-substituierten 1-Benzothiepins wurde wiederum das Siebenring-Diketon **1**<sup>2,3)</sup> als Ausgangsstufe herangezogen. Die größere Carbonylaktivität der 3-Keto-Gruppe erlaubte glatt die selektive Darstellung des Cyanhydrins **19**, das als öliges 1:1-Gemisch der beiden Racemformen der Stereoisomeren anfiel<sup>32)</sup>. Durch fraktionierte Kristallisation wurde eines der beiden Isomeren rein gewonnen, dem wir auf Grund der leicht und mit hoher Ausbeute verlaufenden Dehydratisierung zu **21** unter Annahme einer bevorzugten *anti*-Eliminierung die *trans*-Struktur zuordnen<sup>33)</sup>. *trans*-**19** ergab bei der Acetylierung *trans*-**20**; *cis*-**20** wurde durch Acetylieren der Mutterlauge der Umkristallisation von **19** erhalten. Zur Dehydratisierung von **19** zur Dihydro-Vorstufe **21** wurde auch im präparativen Maßstab nur das reine *trans*-**19** eingesetzt. Das IR-Spektrum (KBr) des farblosen, wohlkristallisierten **21** enthält die  $\nu_{\text{CO}}$  bei  $1645\text{ cm}^{-1}$ ; im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) erscheint das Singulett der  $\text{CH}_2$ -2-Gruppe bei  $\tau = 6.32$ .



Die „Dienol-Acetylierung“<sup>27)</sup> von **21** wurde bei  $-30^\circ\text{C}$  mit dem bei **13** beschriebenen Acylierungsgemisch durchgeführt und der Ansatz anschließend bei  $-20^\circ\text{C}$  aufgearbeitet. Das farblose, gut kristallisierende **22** kann im Kühlschrank ohne Zersetzung aufbewahrt werden. Das IR-Spektrum (Nujol) von **22** enthält die  $\nu_{\text{CO}}$  der Enolacetat-Gruppe bei  $1755\text{ cm}^{-1}$ ; im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) erscheint das Singulett des 2-H unter dem abschirmenden Einfluß der 3-CN-Gruppe bei verhältnismäßig tiefem Feld im Vergleich zu den anderen substituierten 1-Benzothiepinen<sup>34)</sup> bei  $\tau = 2.9$ <sup>35)</sup>. Im Massenspektrum von **22** beobachtet man neben dem Molekülion und seinen Fragmenten auch die Produkte der thermischen Spaltung von **22** im Einlaßsystem.

Erwärmt man **22** kurz in Methanol oder Tetrachlorkohlenstoff, so erhält man mit sehr guter Ausbeute das Naphthalin-Derivat **23**.

<sup>32)</sup> Abgeschätzt aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Intensitäten der beiden Acetat-Signale eines direkt aus dem **19**-Rohprodukt dargestellten Acetat-Gemisches.

<sup>33)</sup> Das 1:1-Gemisch von **19** ergibt bei der Dehydratisierung ein sehr unreines und nur mühsam und verlustreich kristallisierbares Reaktionsprodukt.

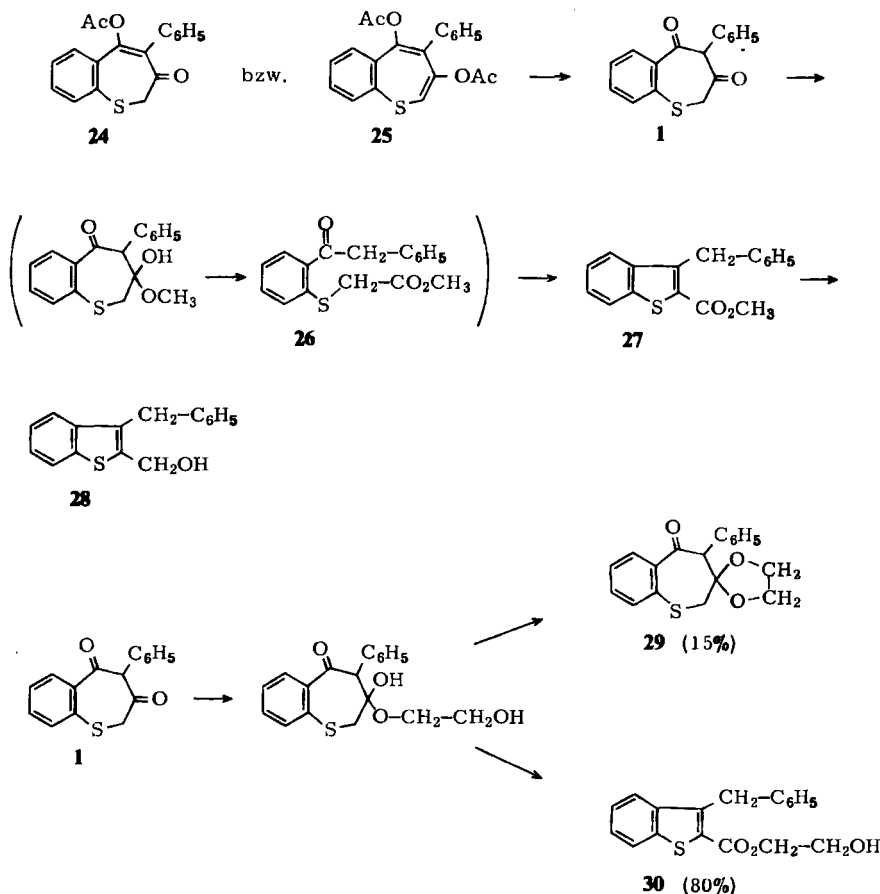
<sup>34)</sup> Auch im unsubstituierten 1-Benzothiepin absorbiert das 2-H ähnlich wie die hier beschriebenen 1-Benzothiepine, bei  $\tau = 4.1$ , vgl. l. c.<sup>8)</sup>.

<sup>35)</sup> Der Einfluß der 3-CN-Gruppe auf das 2-H von **22** entspricht dem bei der analogen Sauerstoff-Verbindung; auch beim 5-Acetoxy-4-phenyl-1-benzoxepin-3-carbonitril absorbiert das 2-H bei  $\tau = 2.9$  ( $\text{CDCl}_3$ ), vgl. l. c.<sup>27)</sup>.

## 5. Ringverengungsreaktionen des heterocyclischen Siebenrings zu Derivaten des 1-Benzothiophens

Bei einer Reihe von Umsetzungen, in denen intermediär die 3-Keto-Gruppe des heterocyclischen Siebenringsystems (z. B. von **1**) in halbketal-artige Zwischenstufen übergeführt wird, trat spontan Ringverengung zu Derivaten des 1-Benzothiophens ein

So erhielten wir bei der Behandlung der 5-Acetoxy-Verbindung **24** mit Kaliumcarbonat in Methanol bei Raumtemperatur nicht das in Analogie zur Sauerstoff-Reihe<sup>3)</sup> erwartete Diketon **1**, sondern den Ester **27**. Die gleiche Umlagerung wurde auch beim Diketon **1** und beim Diacetat **25**<sup>3)</sup> beobachtet, so daß man annehmen darf, daß **24** und **25** vor der Ringverengung zunächst zu **1** gespalten werden. Die Ringverengung selbst verläuft wohl



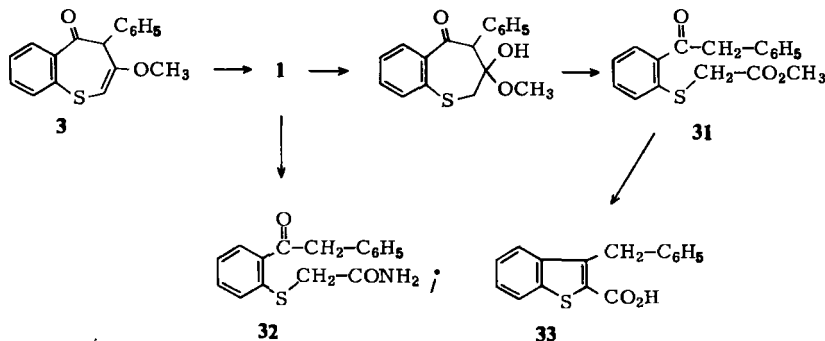
nach Art der „Säurespaltung“ von  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen zunächst unter Bildung des Esters **26**, der dann unter den Reaktionsbedingungen zu **27** cyclisiert. Da die analytischen und spektroskopischen Daten von **27** keine Möglichkeit boten, die Konstitution **27** sicher von der ebenfalls denkbaren des Methyläthers **4** zu unterscheiden, wurde **27** noch zu **28** reduziert. Die spektroskopischen Daten von **28** bzw. **28**-Acetat waren für **27** beweisend.

Auch bei Versuchen zur Synthese des 3-Dioxolans **29** aus **1** mit Glycol unter Reaktionsbedingungen, bei denen in der Sauerstoff-Reihe das analoge Dioxolan mit hoher Ausbeute dargestellt werden konnte<sup>15)</sup>, entstand das gewünschte **29** nur in untergeordneter Menge. Überwiegend trat Ringverengung zu **30** ein, wobei man wiederum das entsprechende Halbketal als ringverengende Zwischenstufe annehmen darf.

## 6. Ringspaltungsreaktionen des heterocyclischen Siebenrings

Führt man den Angriff des Nucleophils auf die 3-Ketogruppe z. B. des Siebenring-Diketons **1** unter Reaktionsbedingungen durch, bei denen keine Recyclisierung des intermediären Ringspaltungsprodukts zu einem 1-Benzothiophen-Derivat erfolgen kann, so erhält man mit guten Ausbeuten die Primärprodukte der zwischen C-3 und C-4 eintretenden Ringspaltung.

So wurde beim Erwärmen des Methyläthers **3** mit Salzsäure in Methanol als einziges Reaktionsprodukt mit guter Ausbeute der ringgeöffnete Ester **31** erhalten. Die Reaktion dürfte wohl zunächst mit der Hydrolyse von **3** zum Diketon **1** beginnen, gefolgt von Halbketalbildung und Ringspaltung. Einen sehr ähnlichen Reaktionsablauf nehmen wir auch für die Bildung von **31** bei der Umsetzung von **1** mit Diazomethan in Methanol an. **31** konnte durch Erhitzen mit Kaliumcarbonat in Methanol zu **33** cyclisiert werden.



Erwartungsgemäß reagierte das Siebenring-Diketon **1** mit 30proz. wäßrigem Ammoniak schon in der Kälte spontan zu dem ringgeöffneten Säureamid **32**<sup>36)</sup>.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir herzlich für eine Sachbeihilfe; in gleicher Weise schulden wir dem Fonds der Chemischen Industrie Dank für seine Unterstützung.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heizmikroskop (Monoskop VS, Fa. H. Bock, Frankfurt/Main) ermittelt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen führte Herr H. Zankl mit einem CHN-Mikroautomat der Fa. Heraeus aus. IR-Spektren: Leitz-Doppelstrahlgerät (NaCl-Prisma); <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: 60-MHz-Gerät der Fa. Jeol, Tokio (TMS als innerer Standard); UV-Spektren: Leitz-Unicam SP 800; Massenspektren: Varian-MAT CH-4B, Direkteinlaß, 70 eV. Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel Woelm, Aktivität I benützt.

<sup>36)</sup> In der Sauerstoff-Reihe beobachtet man eine analoge Ringspaltung bei der Umsetzung des Siebenring-Diketons mit Piperidin in Benzol (Rückfluß); vgl. l. c.<sup>15)</sup>.



*5-Methoxy-4-phenyl-2,3-dihydro-1-benzothiepin-3-on (2)*

a) Mit *Dimethylsulfat*: Zu einer Lösung von 10.8 g (40 mmol)  $1^{31}$  in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran gab man bei Raumtemp. 5.3 g (42 mmol) Dimethylsulfat sowie 11.5 g Kaliumcarbonat und rührte die Suspension  $1\frac{1}{2}$  Tage unter Luftabschluß. Danach wurde mit Wasser aufgearbeitet und mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers blieb ein öliges brauner Rückstand, der mit Methanol kristallisiert wurde, wobei man die sich zuerst abscheidende, besonders verunreinigte Ölphase verwarf. Man erhielt so 3.4 g (30%) **2** mit Schmp. 82–84°C. Die weitere Reinigung kann durch Umkristallisieren aus Methanol, oder besser durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Benzol) erfolgen.

b) Mit *Diazomethan*: Zu einer eisgekühlten Suspension von 6.0 g (22.4 mmol)  $1^{31}$  in 100 ml Äther gab man unter Rühren 80 ml einer ca. 5proz. ätherischen Diazomethan-Lösung und ließ die Reaktionstemp. unter Rühren im Verlauf von 1 h auf Raumtemp. ansteigen, wobei die Substanz in Lösung ging. Nach Zugabe der gleichen Menge Diazomethan-Lösung stand der Ansatz über Nacht. Danach wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand in wenig heißem Isopropylalkohol gelöst. Beim Stehenlassen bei 0–4°C fiel **2** in blaßgelben Nadeln aus; man erhielt 2.7 g mit Schmp. 89–97°C. Die Mutterlauge wurde i. Vak. eingedampft und mit Benzol an Kieselgel chromatographiert. Die vorauslaufende erste Fraktion wurde zur Gewinnung von **3** herangezogen, die wesentlich langsamer laufende zweite Fraktion brachte noch 1.4 g **2** mit gleichem Schmp. Gesamtausb. somit 4.1 g (65%). Weiteres Umkristallisieren aus Isopropylalkohol erhöhte den Schmp. auf 101–102°C.

IR (KBr): 1646  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 6.74$  (s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.44 (s,  $\text{CH}_2$ ), 2.3 (mc, 6-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$  (282.4) Ber. C 72.32 H 4.99 Gef. C 72.32 H 5.05

*3-Methoxy-4-phenyl-4,5-dihydro-1-benzothiepin-5-on (3)*: Die bei der unter b) beschriebenen Chromatographie von **2** vorauslaufende Fraktion wurde eingedampft und der Rückstand aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 0.90 g (14%) farbloses **3** mit Schmp. 99–100°C.

IR (KBr): 1672  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 6.38$  (s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.29 (s, 2-H), 4.20 (s, 4-H)<sup>37)</sup>, 1.87 (mc, 6-H). — MS:  $\text{M}^+$   $m/e = 282$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$  (282.4) Ber. C 72.32 H 4.99 Gef. C 71.92 H 4.96

*5-Methoxy-4-phenyl-2,3-dihydro-1-benzothiepin-3-ol (5)*: Zu einer Suspension von 1.55 g (5.5 mmol) **2** in 50 ml Isopropylalkohol gab man bei Raumtemp. portionsweise unter Rühren 1.55 g (40 mmol) Natriumborant und fügte noch 5 ml Wasser hinzu. Nach 2 Tagen verdünnte man mit 150 ml Wasser, dekantierte vom abgeschiedenen Öl und rieb dieses mit wenig Methanol an. Das rohe Kristallisat wurde aus 10 ml Methanol umkristallisiert; Ausb. 1.1 g (70%) mit Schmp. 92 bis 94°C, nach weiterem Umkristallisieren aus Methanol 97–98°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 8.2$  (s, OH, tauscht mit  $\text{D}_2\text{O}$  aus), 6.75 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.63 und 6.44 (2 d für  $\text{H}_A$  des ABX-Systems von 2-H mit  $J_{AX} = 5.5$  Hz und  $J_{AB} = 12$  Hz; die Signale für  $\text{H}_B$  liegen z. T. unter dem  $\text{OCH}_3$ -Signal), 5.55 (mc, X-Teil, 3-H, unverändert nach H/D-Tausch). — MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  284 (40%), 268 (10), 252 (100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$  (284.4) Ber. C 71.80 H 5.67 Gef. C 71.65 H 5.66

*3-Methoxy-4-phenyl-4,5-dihydro-1-benzothiepin-5-ol (6)*: Wie bei **5** wurden 0.20 g (0.70 mmol) **3** mit Natriumborant reduziert. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde sofort mit Essigester extrahiert und nach dem Trocknen das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Das resultierende blaßgelbe Öl gab folgende Daten, die wir dem *cis*-**6** zuordnen:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , H/D-Tausch):  $\tau = 6.60$  (s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.81 (d,  $J = 3.5$  Hz, 4-H), 4.58 (s, 2-H), 4.15 (d,  $J = 3.5$  Hz, 5-H); daneben finden sich noch mit sehr geringer Intensität weitere Signale, die man dem *trans*-**6** zuordnen kann.

<sup>37)</sup> Die Singulets für 2-H und 4-H können auch umgekehrt zugeordnet werden.

**3-Acetoxy-5-methoxy-4-phenyl-1-benzothiepin (7):** Eine auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlte Lösung von 3.3 g (11.5 mmol) **2** in 35 ml Acetanhydrid versetzte man mit 5.5 ml (40 mmol) Triäthylamin sowie einigen Kristallen 4-Dimethylaminopyridin<sup>21)</sup> und hielt den Ansatz 4 Tage bei dieser Temperatur. Danach wurde mit Eis aufgearbeitet, das feste Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Eiswasser neutralgewaschen. Umkristallisieren des Rohproduktes aus 30 ml Methanol (nur kurz erwärmen, im Kühlschrank kristallisieren lassen) lieferte 2.65 g (70%) **7** mit Schmp.  $87-88^{\circ}\text{C}$ .

IR (KBr):  $1759\text{ cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 8.38$  (s,  $\text{COCH}_3$ ), 6.73 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.03 (s, 2-H). — MS:  $\text{M}^+ m/e$  324.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$  (324.4) Ber. C 70.35 H 4.97 Gef. C 70.38 H 4.93

**3,5-Dimethoxy-4-phenyl-1-benzothiepin (8):** Bei  $0^{\circ}\text{C}$  tropfte man im Verlauf einer Stunde unter Rühren ein Gemisch von 5.64 g (20 mmol) **2** und 1.9 ml (20 mmol) Dimethylsulfat zu einer Lösung von 2.4 g (21.5 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 70 ml trockenem Tetrahydrofuran und rührte den Ansatz unter Stickstoff noch weitere 6 h bei dieser Temperatur. Danach goß man auf ein Gemisch von Eis und Natriumhydrogencarbonat und extrahierte mehrmals mit insgesamt 0.5 Liter Äther. Die gelb gefärbte Lösung wurde mit Eiswasser gewaschen, bei  $0^{\circ}\text{C}$  über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das resultierende Öl wurde mit Benzol an Kieselgel bei  $7^{\circ}\text{C}$  chromatographiert. Die erste Fraktion enthielt das gewünschte **8**, das durch vorsichtiges Abdampfen i. Vak. und Kristallisation aus Methanol in farblosen Kristallen vom Schmp.  $81-82^{\circ}\text{C}$  erhalten wurde.

IR (KBr):  $1626\text{ cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 6.81$  (s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.67 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.63 (s, 2-H). — UV (n-Heptan): längstwelliges Maximum bei 268 nm ( $\epsilon = 1.2 \cdot 10^4$ ) mit Schulter bei 300 nm ( $\epsilon = \text{ca. } 0.5 \cdot 10^4$ ). — MS:  $\text{M}^+ m/e$  296 (40%), 264 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$  (296.4) Ber. C 72.94 H 5.44 Gef. C 72.65 H 5.73

**3-Acetoxy-1-methoxy-2-phenylnaphthalin (9):** Eine Lösung von 1.0 g (3.1 mmol) **7** in 50 ml Cyclohexan wurde 12 h unter Rückfluß gekocht, wobei sich nach und nach Schwefel abschied. Danach dampfte man i. Vak. ein und kristallisierte aus ca. 1 ml Schwefelkohlenstoff um; Ausb. 0.70 g (78%) mit Schmp.  $98-100^{\circ}\text{C}$ , nach weiterem Umkristallisieren aus Schwefelkohlenstoff  $102-103^{\circ}\text{C}$ <sup>38)</sup>.

IR (KBr):  $1754\text{ cm}^{-1}$  (Arylester). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 8.02$  (s,  $\text{COCH}_3$ ), 6.48 (s,  $\text{OCH}_3$ ). — MS:  $\text{M}^+ m/e = 292$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3$  (292.3) Ber. C 78.06 H 5.52 Gef. C 77.65 H 5.51

**1,3-Dimethoxy-2-phenylnaphthalin (10):** Wie bei **9** wurden 0.60 g (2.0 mmol) **8** 18 h erhitzt und das resultierende gelbe Öl mit 10 ml Methanol zur Kristallisation gebracht. Weiteres Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel ergab schließlich 0.3 g (55%) **10** mit Schmp.  $74-75^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 6.63$  (s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.18 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.98 (s, 4-H). — MS:  $\text{M}^+ m/e = 264$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (264.3) Ber. C 81.79 H 6.10 Gef. C 81.56 H 5.88

**4-Phenyl-2,5-dihydro-1-benzothiepin-5-on (12):** Zu einer Lösung von 1.6 g (5.0 mmol) **11**<sup>3)</sup> in 50 ml Benzol gab man 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure und erhitzte unter Rühren 2 h zum Rückfluß. Danach wurde mit Äther verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser neutralgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Abdampfen der Lösungsmittel i. Vak. zurückbleibende Öl wurde mit Benzol an Kieselgel chromatographiert. Eindampfen des Kieselgel-filtrats i. Vak. lieferte das farblose, ölige **12**, 1.0 g (80%).

<sup>38)</sup> Das zu **9** isomere 1-Acetoxy-3-methoxy-2-phenylnaphthalin schmilzt bei  $128-129^{\circ}\text{C}$  und wird durch folgende Daten charakterisiert: IR (KBr):  $\nu\text{CO } 1764\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 8.0$  (s,  $\text{COCH}_3$ ), 6.2 (s,  $\text{OCH}_3$ ). Z. Zubovics und H. Wittmann, Liebigs Ann. Chem. **765**, 15 (1972).

IR (KBr): 1660  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 6.6$  (d,  $J = 8$  Hz, 2-H), 3.56 (t,  $J = 8$  Hz, 3-H), 2.13 (mc, 6-H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{OS}$  (252.3) Ber. C 76.16 H 4.78 Gef. C 76.77 H 5.09

*5-Acetoxy-4-phenyl-1-benzothiepin* (13): Eine Lösung von 4.50 g (18 mmol) **12** in 40 ml Acetanhydrid und 7 ml (50 mmol) Triäthylamin wurde mit einigen Kristallen 4-Dimethylaminopyridin<sup>21)</sup> versetzt und 4 Tage bei  $-20^\circ\text{C}$  gehalten. Danach wurde mit Eis aufgearbeitet, das feste Rohprodukt kurz auf Ton abgedrückt und dann mit Benzol an Kieselgel bei  $7^\circ\text{C}$  chromatographiert. Die erste Fraktion wurde i. Vak. eingedampft und das Öl mit Methanol kristallisiert; Ausb. 3.25 g (61%) mit Schmp.  $95-98^\circ\text{C}$ . Schnelles Umkristallisieren einer kleinen Menge **13** aus Methanol erhöhte den Schmp. auf  $98-100^\circ\text{C}$ .

IR (KBr): 1756  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 8.04$  (s,  $\text{COCH}_3$ ), 3.75 (d,  $J_{\text{AB}} = 8$  Hz, 2-H), 3.43 (d,  $J_{\text{AB}} = 8$  Hz, 3-H). — UV (n-Heptan): längstwelliges Maximum bei 264 nm ( $\epsilon = 1.37 \cdot 10^4$ ) mit Schulter bei 300 nm ( $\epsilon$  ca.  $0.3 \cdot 10^4$ ). — MS:  $\text{M}^+ m/e = 294$  (21%), 262 (31), 252 (100), 220 (99).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$  (294.4) Ber. C 73.44 H 4.79 Gef. C 73.33 H 4.74

*5-Methoxy-4-phenyl-1-benzothiepin* (14): Wie bei **8** wurden 5.0 g (19.8 mmol) **12** mit 3.5 g (27 mmol) Dimethylsulfat und 2.4 g (21 mmol) Kalium-*tert*-butylat in insgesamt 120 ml Tetrahydrofuran methyliert. Nach der Chromatographie bei  $7^\circ\text{C}$  an Kieselgel wurde die erste Fraktion i. Vak. bei maximal  $15^\circ\text{C}$  eingedampft und das resultierende Öl mit 1 ml Methanol angerieben. Mehrtägliches Stehenlassen bei  $-20^\circ\text{C}$  brachte 2.4 g (45%) blaßgelbes **14** mit Schmp.  $77-79^\circ\text{C}$ .

IR (KBr): 1612  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 6.68$  (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (d,  $J_{\text{AB}} = 8$  Hz, 2-H), 3.6 (d,  $J_{\text{AB}} = 8$  Hz, 3-H). — MS:  $\text{M}^+ m/e = 266$  (39%), 234 (100), 219 (68) sowie 251 (5).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{OS}$  (266.4) Ber. C 76.66 H 5.30 Gef. C 76.63 H 5.34

*1-Methoxy-2-phenylnaphthalin* (15): 0.30 g (1.1 mmol) **14** wurden mit 1 g Natriumacetat und 15 ml Acetanhydrid 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen goß man auf Eis, saugte den braunen Feststoff ab, wusch mit Wasser und trocknete auf Ton. Durch Chromatographie mit Benzol an Kieselgel und nachfolgendes Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 0.20 g (75%) **15** mit Schmp.  $56-56.5^\circ\text{C}$ ; Lit.<sup>28)</sup>  $56-57^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 6.55$  (s,  $\text{OCH}_3$ ). — MS:  $\text{M}^+ m/e = 234$  (100%).

#### *1-Acetoxy-2-phenylnaphthalin* (16)

a) Aus **13**: 1.0 g (3.4 mmol) **13** wurden mit 1 g Natriumacetat in 20 ml Acetanhydrid unter Rühren 3 h auf  $75^\circ\text{C}$  erwärmt. Danach wurde wie bei **15** aufgearbeitet, die 0.80 g (90%) Rohprodukt schmolzen bei  $124-126^\circ\text{C}$ ; aus Methanol Schmp.  $125-126^\circ\text{C}$ .

IR (KBr): 1756  $\text{cm}^{-1}$  (Arylester). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 7.92$  (s,  $\text{COCH}_3$ ). — MS:  $\text{M}^+ m/e = 262$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2$  (262.3) Ber. C 82.42 H 5.39 Gef. C 82.07 H 5.41

b) Aus **12**: 1.3 g (4.8 mmol) **12** wurden wie oben mit Natriumacetat/Acetanhydrid behandelt; Ausb. 0.80 g (63%) mit Schmp.  $126-127^\circ\text{C}$  (aus Methanol).

*4-Phenyl-1-benzothiepin-3,5-diyl-ditosylat* (17): Eine Lösung von 2.68 g (10 mmol) **1**<sup>23)</sup> in 10 ml Pyridin wurde mit 4.5 g (24 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und einigen Kristallen *p*-Dimethylaminopyridin<sup>21)</sup> versetzt und 2 Tage bei  $-20^\circ\text{C}$  gehalten. Danach wurde auf Eis gegossen, mit Methylchlorid ausgeschüttelt und die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung sowie mit Wasser neutralgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bei Raumtemp. brachte 4.75 g (82%) farbloses **17** mit Schmp.  $103-105^\circ\text{C}$ . Lösen in Chloroform bei Raumtemp. und Abkühlen auf  $-80^\circ\text{C}$  ergab dann 2.2 g (38%) reines, farbloses Produkt mit Schmp.  $127-128^\circ\text{C}$ . Beim weiteren Aufheizen der Schmelze beobachtet man die Bildung von **18**, das ab ca.  $205^\circ\text{C}$  wieder zu schmelzen beginnt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 7.72$  und  $7.64$  (s,  $\text{CH}_3$  der Tosylgruppen),  $3.74$  (s, 2-H). – UV (Methanol): längstwelliges Maximum bei  $266\text{ nm}$  ( $\epsilon = 9.4 \cdot 10^3$ ) mit Schulter bei  $298\text{ nm}$  ( $\epsilon = \text{ca. } 4.8 \cdot 10^3$ ). – MS: Identisch mit dem von **18**, zusätzlich jedoch die Peaks für  $\text{S}_1 - \text{S}_8$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}_3$  (576.7) Ber. C 62.48 H 4.19 Gef. C 62.36 H 4.14

**2-Phenylnaphthylen-(1,3)-ditosylat (18)**: Eine Schmelze von  $0.50\text{ g}$  ( $0.90\text{ mmol}$ ) **17** wurde  $2\text{ h}$  auf  $170^\circ\text{C}$  gehalten. Nach dem Abkühlen wurde in wenig Chloroform gelöst, vom ausgeschiedenen Schwefel abfiltriert und mit Chloroform an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt  $0.45\text{ g}$  ( $92\%$ ) farbloses **18**; nach weiterem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol/Benzol (2:1) Schmp.  $208 - 209^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 7.71$  und  $7.66$  (s,  $\text{CH}_3$  der Tosylgruppen). – MS:  $\text{M}^+ m/e = 544$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}_2$  (544.6) Ber. C 66.16 H 4.44 Gef. C 66.32 H 4.56

**3-Hydroxy-5-oxo-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzothiepin-3-carbonitril (19)**: Unter Rühren und Kühlen auf  $-5$  bis  $0^\circ\text{C}$  tropfte man eine Lösung von  $54.0\text{ g}$  ( $0.20\text{ mol}$ ) **1** und  $22.0\text{ g}$  ( $0.36\text{ mol}$ ) Eisessig in  $60\text{ ml}$  Methylenchlorid im Verlauf von 2 bis 3 h zu einer Suspension von  $20.0\text{ g}$  ( $0.40\text{ mol}$ ) Natriumcyanid in  $30\text{ ml}$  Wasser und  $150\text{ ml}$  Äther. Anschließend wurde noch etwa  $10\text{ h}$  bei Raumtemp. gerührt, dann gab man weitere  $5.0\text{ g}$  ( $0.10\text{ mol}$ ) Eisessig hinzu, ließ noch  $1\text{ h}$  rühren und extrahierte dann das Reaktionsgemisch dreimal mit insgesamt  $300\text{ ml}$  Methylenchlorid. Nach dem Waschen mit  $\text{NaCl}$ -Lösung sowie mit Wasser wurde i. Vak. eingedampft, der ölige Rückstand mit  $20\text{ ml}$  Methanol kristallisiert, abgesaugt und mit Petroläther gewaschen; Ausb.  $42.5\text{ g}$  ( $72\%$ ) mit Schmp.  $148 - 153^\circ\text{C}$ . Umkristallisieren aus Isopropylalkohol lieferte praktisch reines **trans-19**,  $32.8\text{ g}$  ( $55\%$ ) mit Schmp.  $162 - 164^\circ\text{C}$ , rein genug zur Darstellung von **21**. Weiteres Umkristallisieren aus Benzol/Äthanol (10:1) erhöhte den Schmp. auf  $171 - 172^\circ\text{C}$ .

IR (KBr):  $1680\text{ cm}^{-1}$  (Arylketon). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\tau = 6.75$  (d, 2- $\text{H}_A$ ,  $J_{AB} = 16\text{ Hz}$ ),  $6.17$  (d, 2- $\text{H}_B$ ),  $4.85$  (s, 4-H),  $3.82$  (s, OH). – MS:  $\text{M}^+ m/e = 295$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$  (295.4) Ber. C 69.13 H 4.44 N 4.74 Gef. C 68.92 H 4.37 N 4.69

**3-Acetoxy-5-oxo-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzothiepin-3-carbonitril (20)**

a) **trans-20**:  $0.60\text{ g}$  ( $2.0\text{ mmol}$ ) **trans-19** wurden mit  $2\text{ ml}$  Acetanhydrid und 3 Tropfen Acetylchlorid  $6\text{ h}$  auf  $100^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach dem Abkühlen goß man auf Eis und ließ über Nacht kristallisieren. Das Rohprodukt wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert; Ausb.  $0.55\text{ g}$  ( $82\%$ ) mit Schmp.  $157 - 158^\circ\text{C}$ .

IR (KBr):  $1760\text{ cm}^{-1}$  (Ester),  $1680$  (Arylketon). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 8.03$  (s,  $\text{COCH}_3$ ),  $6.85$  (d, 2- $\text{H}_A$ ,  $J_{AB} = 16\text{ Hz}$ ),  $5.63$  (d, 2- $\text{H}_B$ ),  $4.73$  (s, 4-H). – MS:  $\text{M}^+ m/e = 337$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$  (337.4) Ber. C 67.64 H 4.48 N 4.15 Gef. C 67.49 H 4.69 N 3.98

b) **cis-20**: Die methanolische Mutterlauge der Kristallisation von **19** wurde i. Vak. eingedampft und  $1.0\text{ g}$  (ca.  $3.3\text{ mmol}$ ) des resultierenden Öls wie oben acetyliert. Man erhielt  $0.30\text{ g}$  (ca.  $35\%$ ) **cis-20** vom Schmp.  $162 - 164^\circ\text{C}$  (aus Isopropylalkohol).

IR (KBr):  $1755\text{ cm}^{-1}$  (Ester),  $1685$  (Arylketon). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 7.88$  (s,  $\text{COCH}_3$ ),  $7.15$  (d, 2- $\text{H}_A$ ,  $J_{AB} = 15\text{ Hz}$ ),  $5.56$  (d, 2- $\text{H}_B$ ),  $4.73$  (s, 4-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$  (337.4) Ber. C 67.64 H 4.48 N 4.15 Gef. C 67.75 H 4.35 N 3.92

**5-Oxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1-benzothiepin-3-carbonitril (21)**:  $12.0\text{ g}$  ( $41\text{ mmol}$ ) **trans-19** wurden in  $300\text{ ml}$  trockenem Toluol gelöst und mit  $3\text{ g}$  *p*-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider ca.  $12\text{ h}$  zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnte man mit  $200\text{ ml}$  Essigester, wusch mit Natriumhydrogencarbonatlösung sowie mit Wasser neutral und trocknete über Magnesiumsulfat. Abdampfen der Lösungsmittel i. Vak. brachte  $10.9\text{ g}$  eines von selbst kristallisierenden Öls, das aus Isopropylalkohol  $6.7\text{ g}$  ( $59\%$ ) blaßgelbes **21** mit Schmp.  $146 - 147^\circ\text{C}$  ergab.

IR (KBr): 1645  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 6.32$  (s,  $\text{CH}_2$ -2), 2.21 (mc, 6-H). — MS:  $\text{M}^+ m/e = 277$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NOS}$  (277.3) Ber. C 73.62 H 4.00 N 5.05 Gef. C 73.80 H 3.99 N 4.99

**5-Acetoxy-4-phenyl-1-benzothiepin-3-carbonitril (22)**: Man suspendierte 1.39 g (5.0 mmol) **21** bei  $-30^\circ\text{C}$  in 10 ml Acetanhydrid, fügte 4 ml vorgekühltes Triäthylamin und einige Kristalle 4-Dimethylaminopyridin hinzu und rührte den Ansatz 2 h bei dieser Temperatur. Danach gab man 70 ml gesättigte NaCl-Lösung von  $-20^\circ\text{C}$  hinzu, filtrierte den farblosen Niederschlag sofort ab und wusch bei  $-20^\circ\text{C}$  mit NaCl-Lösung und zum Schluß zweimal mit Eiswasser. Nach dem Trocknen i. Vak. über Phosphorpentoxid bei  $0^\circ\text{C}$  erhielt man 1.5 g **22**, die ab  $149^\circ\text{C}$  schmolzen (90%).

IR (Nujol): 1755  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $-20^\circ\text{C}$ ):  $\tau = 8.1$  (s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.9 (s, 2-H). — MS:  $\text{M}^+ m/e = 319$ .

**4-Acetoxy-3-phenyl-2-naphthonitril (23)**: Eine Lösung von 0.10 g (0.30 mmol) **22** in 3 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde  $\frac{1}{2}$  h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 10 ml Äther verdünnt, filtriert und i. Vak. abgedampft. Man erhielt 0.080 g (90%) **23** mit Schmp.  $154-155^\circ\text{C}$ .

IR (KBr): 2240 (CN), 1762  $\text{cm}^{-1}$  (Arylester). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 7.95$  (s,  $\text{COCH}_3$ ), 1.83 (s, 4-H). — MS:  $\text{M}^+ m/e = 287$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (287.3) Ber. C 79.43 H 4.56 N 4.88 Gef. C 79.12 H 4.31 N 4.62

### 3-Benzylbenzo[b]thiophen-2-carbonsäure-methylester (27)

a) **Aus 1**: Eine Suspension von 5.0 g (18.5 mmol) **1** und 10 g trockenem Kaliumcarbonat in 150 ml Methanol wurde  $\frac{1}{2}$  h bei Raumtemp. gerührt und dann in 0.4 Liter ca. 0.5 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eingerührt. Beim Stehenlassen und gelegentlichem Anreiben fiel **27** in fester Form an und wog nach dem Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen 4.5 g (80%); Schmp.  $73-76^\circ\text{C}$ . Aus Methanol Schmp.  $79-80^\circ\text{C}$ .

b) **Aus 24**: Aus 0.30 g (0.95 mmol) **24**, 1.2 g Kaliumcarbonat und 15 ml Methanol erhielt man 0.15 g (55%) rohes **27** mit Schmp.  $70-75^\circ\text{C}$ .

c) **Aus 25**: Aus 0.60 g (1.7 mmol) **25**, 2.4 g Kaliumcarbonat und 30 ml Methanol wurden 0.30 g (62%) rohes **27** erhalten, die bei  $72-75^\circ\text{C}$  schmolzen.

Alle drei Produkte stimmten in den physikalischen Daten überein: IR (KBr): 1701  $\text{cm}^{-1}$  (Ester). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 6.21$  (s,  $\text{OCH}_3$  des Esters), 5.30 (s,  $\text{CH}_2$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$  (282.4) Ber. C 72.32 H 4.99 Gef. C 72.45 H 5.10

**3-Benzylbenzo[b]thiophen-2-methanol (28)**: Zu einer Lösung von 2.3 g (8.1 mmol) **27** in 100 ml Äther gab man unter Rühren 1.0 g Lithiumalanat und erhitze 35 h zum Rückfluß. Dann wurde mit Eis und 2 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  aufgearbeitet; Ausb. 1.45 g (70%) mit Schmp.  $102-106^\circ\text{C}$ . Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (1 : 1) ergab 0.95 g (45%) reines **28** mit Schmp.  $109^\circ\text{C}$ .

IR (KBr): 3420  $\text{cm}^{-1}$  (OH). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 7.55$  (s, OH), 6.07 (s,  $\text{CH}_2$  an C-3), 5.39 (s,  $\text{CH}_2$  an C-2).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OS}$  (254.4) Ber. C 75.55 H 5.55 Gef. C 76.13 H 5.59

**2-Acetoxyethyl-3-benzylbenzo[b]thiophen (28-Acetat)**: 0.40 g (1.6 mmol) **28** wurden mit 15 ml Acetanhydrid und 15 ml Pyridin einen Tag bei Raumtemp. stehengelassen und dann mit Wasser aufgearbeitet. **28-Acetat** fiel als blaßgelbes Öl an.

IR (KBr): 1738  $\text{cm}^{-1}$  (Ester). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 8.14$  (s,  $\text{COCH}_3$ ), 6.17 (s,  $\text{CH}_2$  an C-3), 5.16 (s,  $\text{CH}_2$  an C-2). — MS:  $\text{M}^+ m/e = 296$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$  (296.4) Ber. C 72.94 H 5.44 Gef. C 72.48 H 5.56

**4-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzothiepin-3,5-dion-3-äthylacetal (29):** 5.4 g (20 mmol) **1**<sup>3)</sup>, 2 ml Äthylenglycol und eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure wurden mit 150 ml Benzol einen Tag am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Danach wurde mit Äther verdünnt, mit 2 N NaOH sowie mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Abdampfen der Lösungsmittel i. Vak. brachte ein gelbes Öl, das mit Chloroform an Kieselgel chromatographiert wurde; **29** befand sich in der ersten Fraktion, das mitentstandene **30** in der zweiten! Eindampfen der ersten Fraktion i. Vak. lieferte 0.50 g (16%) farbloses, kristallisiertes **29**; aus Methanol Schmp. 149–151°C.

IR (KBr): 1674 cm<sup>-1</sup> (Arylketon). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 7.15 (d, 2-H<sub>A</sub>, J<sub>AB</sub> = 14 Hz), 6.83 (d, 2-H<sub>B</sub>), 6.0–6.8 (m, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–), 4.68 (s, 4-H). – MS: M<sup>+</sup> m/e = 312.

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S (312.4) Ber. C 69.21 H 5.16 Gef. C 69.59 H 5.16

**3-Benzylbenzo[b]thiophen-2-carbonsäure-2-hydroxyäthylester (30):** Die zweite Fraktion der bei **29** beschriebenen Chromatographie an Kieselgel wurde i. Vak. eingedampft und erbrachte 2.5 g (80%) farbloses, kristallisiertes **30**, das aus Methanol bei 82–83°C schmolz.

IR (KBr): 3600 (OH), 1692 cm<sup>-1</sup> (Schulter bei 1708, Estercarbonyl). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 7.9 (s, OH), 6.2 (mc, CH<sub>2</sub> des Glycols), 5.87 (mc, CH<sub>2</sub> des Glycols), 5.32 (s, CH<sub>2</sub> an C-3). – MS: M<sup>+</sup> m/e = 312.

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S (312.4) Ber. C 69.21 H 5.16 Gef. C 69.00 H 5.17

**Phenylurethan von 30:** Schmp. 139–140°C (aus Methanol).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 5.5 (s, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–), 5.3 (s, CH<sub>2</sub> am C-3), 3.42 (s, breit, NH).

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S (431.5) Ber. C 69.58 H 4.90 Gef. C 69.77 H 5.13

**[2-(Phenylacetyl)phenylthio]essigsäure-methylester (31)**

a) **Aus 3:** Eine Lösung von 0.10 g (0.35 mmol) **3** in 3 ml Methanol wurde mit 0.5 ml Wasser und 2 Tropfen konz. Salzsäure 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 10 ml Essigester aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung sowie mit Wasser neutralgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdampfen i. Vak. lieferte 0.080 g (75%) Rohprodukt; aus Isopropylalkohol Schmp. 90–91°C.

b) **Aus 1:** Zu einer Lösung von 8.1 g (30 mmol) **1**<sup>3)</sup> in 300 ml Methanol gab man bei 5°C 40 ml einer ca. 10proz. ätherischen Diazomethan-Lösung, ließ auf Raumtemperatur kommen und behielt den Ansatz noch 12 h bei Raumtemp. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und das kristalline Rohprodukt aus Isopropylalkohol umkristallisiert; Ausb. 7.1 g (79%) farbloses **31** mit Schmp. 91–92°C, identisch mit dem nach a) dargestellten Produkt.

IR (KBr): 1736 (Ester), 1653 cm<sup>-1</sup> (Arylketon). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 6.38 (s, CO–CH<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.31 (s, OCH<sub>3</sub> des Esters), 5.75 (s, S–CH<sub>2</sub>–CO), 2.23 (mc, 3-H). – MS: M<sup>+</sup> m/e = 300.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S (300.4) Ber. C 67.98 H 5.37 Gef. C 68.10 H 5.38

**3-Benzylbenzo[b]thiophen-2-carbonsäure (33):** Eine Lösung von 0.60 g (2.0 mmol) **31** in 60 ml Benzol/Methanol (1:5) wurde mit 0.3 g trockenem Kaliumcarbonat 1 h unter Rückfluß erhitzt und stand dann 10 h bei Raumtemp. Danach wurde mit Salzsäure angesäuert, das Reaktionsprodukt in Essigester aufgenommen und die organische Phase mit Wasser neutralgewaschen. Eindampfen i. Vak. und Kristallisation des Rückstands aus Isopropylalkohol lieferte 0.32 g (60%) farbloses **33** mit Schmp. 219–220°C.

IR (KBr): 1670 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin): τ = 4.93 (s, CH<sub>2</sub>), 0.15 (s, OH).

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S (268.3) Ber. C 71.61 H 4.51 Gef. C 72.02 H 4.46

**[2-(Phenylacetyl)phenylthio]essigsäureamid (32):** Zu einer Lösung von 0.50 g (1.8 mmol) **1**<sup>3)</sup> in 10 ml Äther gab man bei Raumtemp. 2 ml konz. Ammoniak, wobei sofort ein farbloser Nieder-

schlag entstand. Nach etwa 10 h wurde in Essigester aufgenommen, mit Wasser neutralgewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Das Rohprodukt wurde sodann aus Aceton/Isopropylalkohol (1 : 10) umkristallisiert zu 0.45 g (85 %) **32** mit Schmp. 145–146°C.

IR (KBr): 1665 (Arylketon), 3500  $\text{cm}^{-1}$  (NH). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 6.48$  (s,  $\text{CO-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.76 (s,  $-\text{S-CH}_2-\text{CO-}$ ), 4.08 und 3.45 (s, breit, NH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$  (285.4) Ber. C 67.34 H 5.30 N 4.91 Gef. C 67.64 H 5.39 N 4.56

[157/75]