

Darstellung von 1,5-Benzothiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dionen

Walter Ried* und Gunther Sell¹⁾

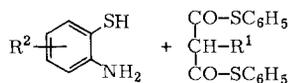
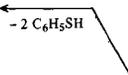
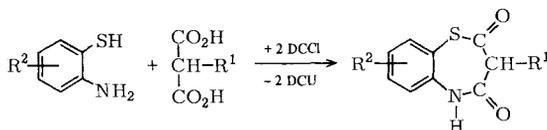
Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt, Laboratorium Niederrad,
Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt am Main 70

Eingegangen am 7. Dezember 1979

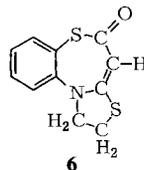
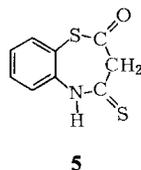
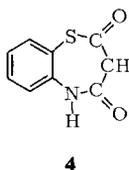
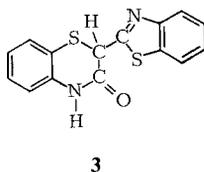
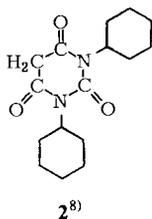
Preparation of 1,5-Benzothiazepine-2,4(3*H*,5*H*)-diones

The 1,5-benzothiazepine-2,4(3*H*,5*H*)-diones **1a–f** are obtained from 2-aminothiophenols and *S,S'*-diphenyl dithiomalonates or malonic acid and dicyclohexylcarbodiimide.

Unter den bisher bekannten 1,5-Benzothiazepinen sind nur Verbindungen mit höchstens einer, fast immer amidischen, Carbonylgruppe vertreten^{2,3)}. Die Darstellung der psychotrop wirksamen 1,5-Benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dione^{4,5)} veranlaßte uns zu entsprechenden Untersuchungen auf dem Gebiet der 1,5-Benzothiazepine.



1	a	b	c	d	e	f
R ¹	H	H	H	3-CH ₃	H	3-C ₆ H ₅
R ²	H	7-Cl	8-Cl	H	7-CH ₃	H



Die 1,5-Benzothiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dione **1a** – **d** konnten durch Umsetzung von entsprechend substituierten 2-Aminothiophenolen und Malonsäuren mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI)^{6,7} hergestellt werden. Diese Methode liefert jedoch geringe Ausbeuten, besitzt nur eine beschränkte Anwendungsbreite, und bereitet bei der Abtrennung der Nebenprodukte Schwierigkeiten.

Unter den genauer untersuchten Nebenprodukten von **1a** konnten neben Dicyclohexylharnstoff (DCU) *N,N'*-Dicyclohexylbarbitursäure (**2**)⁸ und 2-(2-Benzothiazolyl)-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-on (**3**) nachgewiesen werden.

Mit 2-Phenylmalonsäure, ebenso mit 4-Methyl-, 4-Methoxy- und mit 4-Trifluormethyl-2-aminothiophenol konnte kein Ringschluß erreicht werden.

Durch Umsetzung von Dithiomalonsäure-*S,S'*-diphenylestern⁹ mit 2-Aminothiophenolen konnten die Titelverbindungen in besseren Ausbeuten und mit vertretbarem präparativem Aufwand dargestellt werden. Auch bei diesem Syntheseweg mindern sowohl elektronegative als auch elektropositive Substituenten am Benzolring die Ausbeuten.

Die Benzothiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dione sind stabil gegenüber konz. Schwefelsäure, sie werden aber durch Basen zersetzt. **1a** kann zu **4** monobromiert werden, die Darstellung der Dibromverbindung war uns nicht möglich.

Bei der Umsetzung mit 1 mol Phosphorpentasulfid reagiert **1a** zu **5**, das zur weiteren Konstitutionssicherung mit 1,2-Dibromethan zu **6** umgesetzt wurde.

Der *Hoechst AG*. danken wir für zahlreiche Chemikalienspenden, Herrn Prof. Dr. *H. Kessler* und Herrn Dr. *G. Zimmermann* für die Anfertigung und Interpretation von ¹H-NMR-Spektren und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Überlassung eines Gitterspektrographen. G. Sell dankt der *Hermann-Schlosser-Stiftung* für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Apparat der Fa. Electrothermal, korrigiert. – IR-Spektren (KBr): Gerät Perkin Elmer 177. – ¹H-NMR-Spektren: TMS als interner Standard, Gerät Varian EM 360. – CHN-Analysen: Elemental Analyser 1104 (Carlo Erba).

1,5-Benzothiazepin-2,4(3H,5H)-dione 1a – f (Allgemeine Vorschriften)

a) *Darstellung nach der Carbodiimidmethode*: Eine Lösung von 10 mmol substituiertem oder unsubstituiertem 2-Aminothiophenol in 100 ml wasserfreiem Essigsäure-ethylester wird bei –10°C unter Rühren innerhalb von 4 h mit einer Lösung von 5,54 g (22 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 30 ml Essigsäure-ethylester versetzt. Der Ansatz wird noch 8 h bei –10°C und weitere 12 h bei Raumtemp. gerührt und dann vom inzwischen ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Man engt das Filtrat ein, löst in Methylenchlorid, wäscht 6 h mit 0,1 N HCl, dampft ein und kristallisiert aus Ethanol oder Isopropylalkohol um.

b) *Darstellung nach der Thiolestermethode*: Zu 100 ml wasserfreiem Pyridin werden bei –20°C nacheinander unter Rühren 10 mmol des 2-Aminothiophenols und 10 mmol des Dithiomalonsäure-*S,S'*-diphenylesters gegeben. Nach 1 Tag bei –20°C und 2 Tagen bei 0°C wird in einem gut ziehenden Abzug 1 h auf 60°C erhitzt und dann im Rotationsverdampfer eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung wiederholt mit wäßr. NaHCO₃-Lösung und zuletzt mit Wasser gewaschen, dann eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

2-(2-Benzothiazolyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on (3) (optimierte Vorschrift): Zu 1,04 g (10 mmol) Malonsäure in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird unter Rühren bei –15°C innerhalb von 3 h die Lösung von 4,1 g (20 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 1 h bei derselben Temp. wird die Lösung von 2,5 g (20 mmol) 2-Amino-

Tab. 1. Analytische Daten der Verbindungen **1a**–**f**

	Ausb. (%) nach Methode		Schmp. (°C)	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
	a)	b)			C	H	N
1a	13	61	208 (Zers.)	C ₉ H ₇ NO ₂ S (193.2)	Ber. 55.96 Gef. 55.90	3.65 3.77	7.25 7.51
1b	0.7	9	218 (Zers.)	C ₉ H ₆ ClNO ₂ S (227.7)	Ber. 47.48 Gef. 47.63	2.65 2.77	6.15 6.16
1c	0.5	5	210 (Zers.)	C ₉ H ₆ ClNO ₂ S (227.7)	Ber. 47.48 Gef. 47.46	2.65 2.87	6.15 6.35
1d	5	–	242	C ₁₀ H ₉ NO ₂ S (207.3)	Ber. 57.95 Gef. 58.19	4.38 4.52	6.76 6.76
1e	–	5	193–195 (Zers.)	C ₁₀ H ₉ NO ₂ S (207.3)	Ber. 57.95 Gef. 57.93	4.38 4.34	6.76 6.55
1f	–	48	171–173	C ₁₅ H ₁₁ NO ₂ S (269.4)	Ber. 66.90 Gef. 67.12	4.12 4.04	5.20 5.37

thiophenol in 5 ml zugetropft. Der Ansatz wird weitere 4 h bei 0°C belassen, dann noch 12 h bei Raumtemp. gerührt und filtriert. Man dampft das Filtrat ein, löst in Methylenchlorid, wäscht fünfmal mit 2 N HCl, dampft ein und chromatographiert mit Toluol/Essigester (2:1) an Kieselgel. Neben 0.15 g (8%) **1a** (R_F 0.25) erhält man 0.40 g (13%) **3** (R_F 0.4). Blaßgelbe, winzige Nadeln (Isopropylalkohol); Schmp. 222°C.

C₁₅H₁₀N₂O₂S₂ (298.4) Ber. C 60.38 H 3.37 N 9.39

Gef. C 60.31 H 3.53 N 9.36 Molekülmasse Ber. 298.035 Gef. 298.023 (MS)

3-Brom-1,5-benzothiazepin-2,4(3H,5H)-dion (4): Zu der Lösung von 1.9 g (10 mmol) **1a** in 30 ml absol. Pyridin wird bei Raumtemp. unter Rühren die Lösung von 1 ml (20 mmol) Brom in 5 ml Methylenchlorid getropft. Nach 15 min wird in Eiswasser geschüttelt, mit Methylenchlorid extrahiert, mit 0.1 N HCl und Wasser gewaschen, eingedampft und aus 1-Propanol umkristallisiert. 1.25 g (46%) farblose, massige Rhomben; Schmp. 175°C (Zers.).

C₉H₆BrNO₂S (272.1) Ber. C 39.72 H 2.22 N 5.14 Gef. C 39.81 H 2.21 N 5.13

4,5-Dihydro-4-thio-1,5-benzothiazepin-2(3H)-on (5): In 500 ml absol. Toluol werden bei Raumtemp. unter Rühren 4.8 g (25 mmol) **1a** und 5.5 g (25 mmol) Phosphorpentasulfid eingetragen. Man erhitzt auf 50°C und fügt wiederholt katalytische Mengen an Pyridin hinzu. Dabei tritt jeweils eine Trübung auf, die nach einigen min wieder verschwindet. Anhand von Dünnschichtchromatogrammen (Toluol/Essigester 2:1/Kieselgel) stellt man das Ende der Umsetzung fest. Nach dem Abkühlen versetzt man die Reaktionsmischung solange mit verd. NaHCO₃-Lösung, bis sich alle festen Bestandteile gelöst haben. Die organische Phase wird dann abgetrennt, wiederholt mit verd. NaHCO₃-Lösung und schließlich mit Wasser gewaschen und bei möglichst niedriger Temperatur im Rotationsverdampfer eingedampft. Das Rohprodukt wird aus Ethanol oder Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei nur möglichst kurz erhitzt wird. 3.0 g (57%) zu Büscheln vereinigte, farblose Nadeln; Schmp. 203°C (Zers.).

C₉H₇NOS₂ (209.3) Ber. C 51.67 H 3.34 N 6.69 Gef. C 51.89 H 3.45 N 6.72

1,2-Dihydro-5H-benzo[b]thiazolo[3,2-d][1,4]thiazepin-5-on (6): Die Lösung von 1.04 g (5.0 mmol) **5** in Ethanol wird bei Raumtemp. mit 0.43 ml (5.0 mmol) 1,2-Dibromethan und 0.82 g (10 mmol) Natriumacetat 12 h gerührt, dann 2 h unter Rückfluß gekocht und eingedampft. Man löst in Methylenchlorid, wäscht mit Wasser, dampft wieder ein und chromatographiert mit

Toluol/Essigester (2:1) an Kieselgel (R_F 0.5). 40 mg (3%) farblose Rhomben (R_F 0.5); Schmp. 214–216 °C. – $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3): $\delta = 7.1 - 7.9$ (m, 4H, arom. H); 6.15 (s, 1H, 4-H); 4.73 (t, $J = 5.17$ Hz, 2H, 1-H); 3.42 (t, 5.17 Hz, 2H, 2-H).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NOS}_2$ (235.3) Ber. C 56.14 H 3.85 N 5.95 Gef. C 56.03 H 3.89 N 6.03

Literatur

- 1) Teil der Dissertation *G. Sell*, Univ. Frankfurt am Main 1979.
- 2) Übersichtsartikel: *K.-H. Wünsch* und *A. Ehlers*, *Z. Chem.* **10**, 361 (1970).
- 3) *W. Ried* und *W. Marx*, *Chem. Ber.* **99**, 2683 (1957).
- 4) *S. Rossi*, *O. Pirola* und *R. Maggi*, *Chim. Ind. (Milan)* **51**, 479 (1969).
- 5) *A. Bauer*, *P. Danneberg*, *K.-H. Weber* und *K. Mink*, *J. Med. Chem.* **16**, 1011 (1973).
- 6) *G. Wendlberger* in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, Bd. 15/2, S. 103f., Thieme Verlag, Stuttgart 1974.
- 7) *J. R. Grunwell* und *D. L. Foerst*, *Synth. Commun.* **6**, 453 (1976).
- 8) *G. Resofszki*, *M. Huhn*, *P. Dvorsak* und *K. Kaloy*, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1343.
- 9) *E. Ziegler* und *H. Junck*, *Monatsh. Chem.* **86**, 29 (1955).

[413/79]