

Lage zu O-2 (bzw. *cis* zu O-7) erwartet werden. Ein Vergleich der NMR.-Spektren vom Acetat **10** und dem Jodid **8** bestätigt diese Annahme. Die beiden Spektren sind sehr ähnlich, insbesondere erscheint bei **10** das durch die Acetylgruppe an C-10 entschirmte Methylenwasserstoffatom CH-9_{O,7} ($\delta = 2,36$) ebenfalls als Dublett ($J_{9_{O,2}, 9_{O,7}} = 12$ Hz).

Die neuen Verbindungen

Verbindung	Bruttoformel ^{a)}	Smp. (unkorrigiert)	Verbindung	Bruttoformel ^{a)}	Smp. (unkorrigiert)
3	C ₁₀ H ₁₄ O ₃	< 20°	12	C ₈ H ₁₀ O ₃	< 20°
4	C ₈ H ₁₂ O ₂	< 50° (wachsartig)	13	C ₁₀ H ₁₄ O ₂ S ₂	91–92°
6	C ₁₀ H ₁₄ HgO ₄	158–159°	14	C ₈ H ₁₂ O ₂	< 50° (wachsartig)
7	C ₈ H ₁₁ HgJO ₂	178° (Zersetzung)	15	C ₁₀ H ₁₄ O ₄	49–50°
8	C ₈ H ₁₁ JO ₂	51–52°	16	C ₈ H ₁₂ O ₃	90–91°
9	C ₈ H ₁₁ JO ₂	64–65°	17	C ₈ H ₁₀ O ₃	69–70°
10	C ₁₀ H ₁₄ O ₄	39–40°	18	C ₁₀ H ₁₄ O ₂ S ₂	116–117°
11	C ₈ H ₁₂ O ₃	68–69°	19	C ₈ H ₁₂ O ₂	86–87°

a) Sämtliche Bruttoformeln wurden mittels C, H-Elementaranalysen und Massenspektroskopie überprüft.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: *W. Manser*) ausgeführt. Die Aufnahmen der NMR.-Spektren erfolgten in unserer Instrumentenabteilung (Leitung: Prof. *W. Simon*). Die massenspektroskopischen Analysen verdanken wir Herrn PD Dr. *J. Seibl*.

Der *J. R. Geigy AG*, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *C. Ganter & J.-F. Moser*, *Helv.* **52**, 725 (1969).
 [2] *P. Lafont & G. Vivant (Rhône-Poulenc S.A.)*, Franz. Pat. 1336187 (1963); *A. H. Frazer (E. I. du Pont de Nemours & Co.)*, US Pat. 3347826 (1967).
 [3] *H. Stetter & H. J. Meissner*, *Tetrahedron Letters* **1966**, 4599; *H. Stetter, H.-J. Meissner & W.-D. Last*, *Chem. Ber.* **101**, 2889 (1968).

199. Über die Umlagerung von Benzo[*b*]-1,4-thiazepinen und 1,4-Thiazepinen

von **Max Wilhelm** und **Paul Schmidt**

Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazeutika
CIBA Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz

(27. VII. 70)

Summary. The rearrangement of differently substituted 1,4-thiazepines under various reaction conditions has been investigated. 2-Phenyl-4-methylthio-benzo[*b*]-1,4-thiazepine (**3**) and 2-phenyl-benzo[*b*]-1,4-thiazepine-4(5*H*)-thione (**2**) extrude sulfur under the catalytic influence of bases and rearrange into 2-methylthio-4-phenyl-quinoline (**4**) and 4-phenyl-thiocarbostyryl (**6**) respectively. Under the same conditions, 2-phenyl-4-methylthio-2,3-dihydro-benzo[*b*]-1,4-thiazepine (**11**) rearranges to 2-styryl-benzothiazine (**12**), whereas the dioxide **18** shows no tendency to

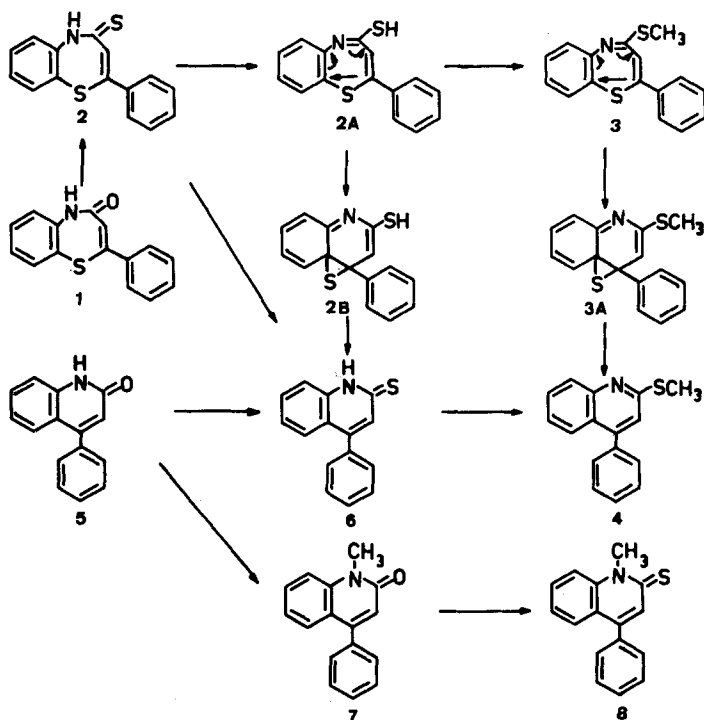
rearrange. 2,7-Diphenyl-hexahydro-1,4-thiazepine-5-one (**19**) could be converted into 2-styryl-5-phenyl-2-thiazoline (**20**) by treatment with polyphosphoric acid. The possible mechanisms of these rearrangements are discussed.

Ringkontraktionen siebengliedriger Heterocyclen sind besonders bei konjugierten 8-Elektronensystemen zu erwarten, wegen deren Tendenz zum Übergang in ein stabileres, aromatisches 6π -Elektronen-System [1]. So sind in jüngerer Zeit die Umlagerungen des Benz[*b*]oxepins [2] und des Benzo[*b*]thiepins [1] in Naphtalin-Derivate sowie des Benz[*f*]-1,4-oxazepins in Isochinoline [3] bekanntgeworden.

Im folgenden wird über Umwandlungen des 1,4-Thiazepin-Gerüstes berichtet, die je nach Substitution des Heterocyclen nach voneinander abweichenden Kontraktions-Mechanismen verlaufen und somit zu verschiedenen Heterocyclen führen.

1. *Umlagerung von Benzo[*b*]-1,4-thiazepin-Derivaten.* Die Umlagerung eines Thiazepins mit cyclisch-konjugierter 8-Elektronen-Struktur analysierten wir am Modell des 2-Phenyl-4-methylthio-benzo[*b*]-1,4-thiazepins (**3**). Diese Verbindung liess sich nach den im Formelschema 1 skizzierten Reaktionsschritten herstellen. Das durch Kondensation von *o*-Aminothiophenol und Phenylpropionsäure erhaltene 2-Phenyl-benzo[*b*]-1,4-thiazepin-4(5*H*)-on (**1**) [4] wurde mit Phosphorpentasulfid in das cyclische Thioamid **2** übergeführt. Dessen Methylierung mit Dimethylsulfat ergab das Benzo-thiazepin **3**. Die mögliche Substitution des Thioamid-Stickstoffes im Laufe dieser letzten Reaktionsstufe, die zu 2-Phenyl-5-methyl-benzo[*b*]-1,4-thiazepin-4-thion ge-

Formelschema 1



führt hätte, kann ausgeschlossen werden, da die saure Hydrolyse des Methylierungsproduktes wieder das am Stickstoff nicht methylierte Thiazepinon **1** gab. Zudem deutet das im NMR.-Spektrum der Methylgruppe zugeordnete Singlett bei $\delta = 2,5$ ppm auf eine SCH_3 -Gruppierung.

Die Umlagerung des Benzothiazepin-Gerüsts im Sinne einer Sulfid-Kontraktion [5] wurde durch Erwärmen mit Basen erreicht: Nach kurzer Behandlung von **3** mit Morpholin in siedendem Isopropanol konnte in guter Ausbeute 2-Methylthio-4-phenylchinolin (**4**) isoliert werden. Die Struktur dieses Umlagerungsproduktes folgte einerseits aus der Analyse der NMR.- und der Massenspektren, andererseits konnte sie durch Identifikation mit dem auf eindeutigen Wege synthetisierten 2-Methylthio-4-phenylchinolin (**4**) gesichert werden. Dieses Vergleichspräparat ist durch Schwefelung und anschließende Methylierung von 4-Phenylcarbostyryl (**5**) hergestellt worden. Das zu **4** isomere 1-Methyl-4-phenyl-thiocarbostyryl (**8**) unterschied sich eindeutig von der aus der Sulfid-Kontraktion **3** \rightarrow **4** isolierten Verbindung.

Näheren Einblick in den Mechanismus der Ringkontraktion gab eine Untersuchung des Einflusses von Lösungsmitteln und Basen: In neutralem Medium, beispielsweise in siedendem Isopropanol, erfolgt keine Umlagerung, während sekundäre aliphatische Amine die Geschwindigkeit der Umlagerung signifikant beschleunigen.

Eine Sulfid-Kontraktion wurde ebenfalls beim 2-Phenyl-benzo[*b*]-1,4-thiazepin-4-(5*H*)-thion (**2**) beobachtet. Zum Unterschied zur Umlagerung **3** \rightarrow **4** erforderte jedoch der Übergang **2** \rightarrow **6** stark basische Katalysatoren wie Natriumalkoholat; er unterblieb in Gegenwart von Aminen.

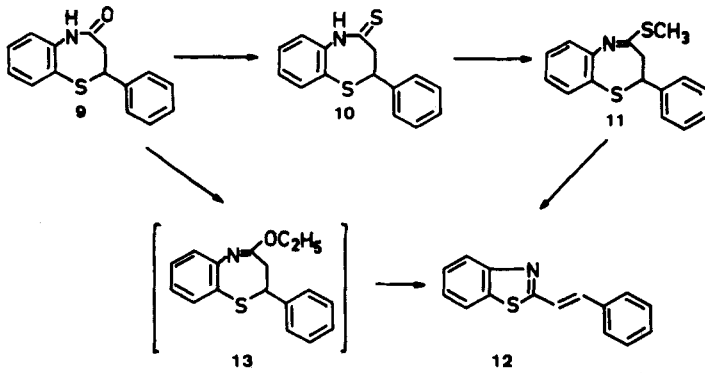
Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Ausbildung eines cyclischen 8-Elektronen-Systems **2A** bzw. **3** Vorbedingung der Benzo[*b*]-1,4-thiazepin-Sulfid-Kontraktion ist. In einer cyclischen Reaktion würden intermediär die Chinolin-episulfide **2B** bzw. **3A** entstehen, die unter Ausstossung von Schwefel in die Chinoline **4** bzw. **6** übergehen [6].

2. *Umlagerung von 2,3-Dihydro-benzo[*b*]-1,4-thiazepin-Derivaten.* Neben dem Reaktionsverhalten des cyclisch-konjugierten Benzo[*b*]-1,4-thiazepins interessierte uns auch das Verhalten der zu **3** analogen Dihydro-Verbindung **11**. Zu seiner Untersuchung wurde 2-Phenyl-4-methylthio-2,3-dihydro-benzo[*b*]-1,4-thiazepin (**11**) durch Schwefelung und nachfolgende Methylierung von 2-Phenyl-2,3-dihydro-benzo[*b*]-1,4-thiazepin-4(5*H*)-on (**9**) hergestellt. Wurde nun **11** in gleicher Weise wie **3** mit Basen behandelt, so erfolgte wiederum eine Umlagerung. Unter Elimination von Methylmercaptan entstand 2-Styrylbenzothiazol (**12**), dessen Struktur durch Vergleich mit einem durch Kondensation von 2-Methylbenzothiazol mit Benzaldehyd synthetisierten Präparat **12** [7] gesichert wurde.

Eine analoge Benzothiazepin \rightarrow Benzothiazol-Umlagerung erlitt das 2-Phenyl-2,3-dihydro-benzo[*b*]-1,4-thiazepin-4(5*H*)-on (**9**) bei Behandlung mit Triäthylloxonium-tetrafluoroborat. In diesem Falle erfolgte die Umlagerung bereits bei Temperaturen, bei denen die Methylthio-Verbindung **11** noch stabil ist. Es kann angenommen werden, unter der Einwirkung von Triäthylloxonium-tetrafluoroborat gehe **9** in den nicht isolierten Iminoäther **13** über [8], der analog zur Umlagerung **11** \rightarrow **12** durch Elimination von Äthanol in **12** übergeht (Formelschema 2).

Die Umlagerungen **9** \rightarrow **12** bzw. **11** \rightarrow **12** lassen sich nach zwei Reaktionswegen erklären (Formelschema 3): Beim ersten würde aus dem Iminoäther **13** bzw. Imino-

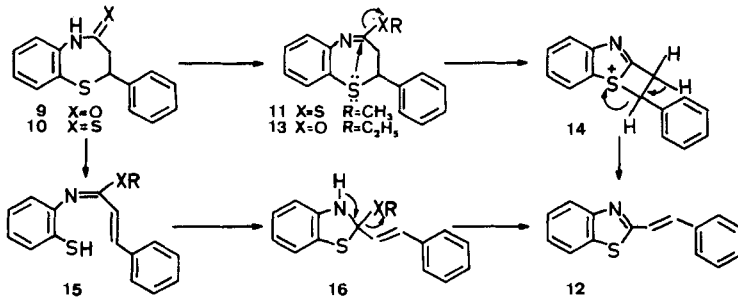
Formelschema 2



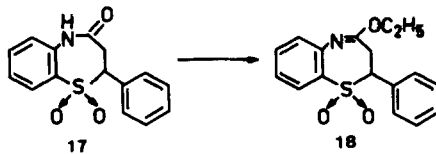
thioäther **11** in einer transannularen Reaktion das Sulfonium-Ion **14** entstehen, das hierauf in das stabile Thiazol **12** überginge. Beim zweiten in Betracht gezogenen Reaktionsverlauf träte nach thermischer Öffnung des Thiazepin-Ringes zum Thiol **15** eine Recyclisierung des letzteren zum Thiazolidin **16** ein; Elimination von Äthanol bzw. Äthylmercaptan führte wiederum zum Benzothiazolin **12**.

In Übereinstimmung mit den postulierten Mechanismen steht die beobachtete Reaktionsträgheit von 2-Phenyl-4-äthoxy-2,3-dihydro-benzo[*b*]-1,4-thiazepin-1,1-dioxid (**18**): Das Benzothiazepin **9** liess sich mit *m*-Chlorperbenzoesäure zum Dioxid **17** oxydieren. Behandlung dieses cyclischen Amids mit Triäthylxonium-tetrafluoborat gab den Iminoäther **18**. Diese Verbindung erwies sich unter Bedingungen, unter

Formelschema 3

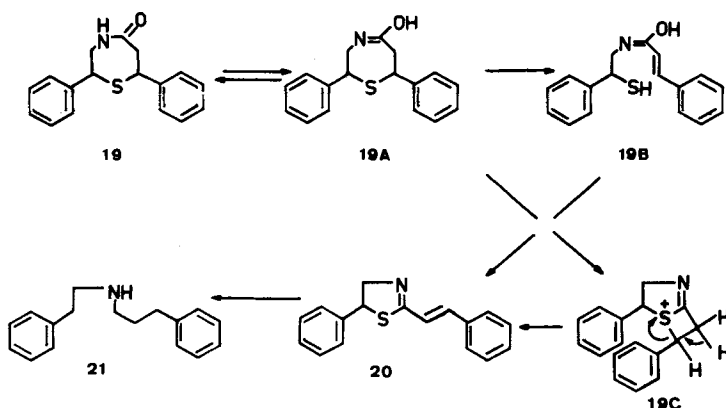


denen bei **11** eine Ringkontraktion erfolgte, als vollständig stabil. Der Unterschied in der Reaktivität zwischen **11** und **18** dürfte dahin zu deuten sein, dass in **18** das für die Ausbildung des Umlagerungs-Zwischenproduktes **14** erforderliche freie Elektronen-paar am Schwefel gebunden ist, was eine Ringkontraktion unterbindet.



3. Umlagerung von 2,3,6,7-Tetrahydro-1,4-thiazepin-Derivaten. Die für die Umlagerung **9** → **12** vorgeschlagenen Mechanismen lassen voraussehen, dass auch Tetrahydrothiazepin zu ähnlichen Ringtransformationen befähigt sei. Diese Prognose liess sich am Modell des 2,7-Diphenyl-hexahydro-1,4-thiazepin-5-ons (**19**) untersuchen und bestätigen (Formelschema 4). Beim Erwärmen von **19** mit Polyphosphorsäure entstand unter Elimination von Wasser 2-Styryl-5-phenyl-2-thiazolin (**20**), vermutlich über die Zwischenstufen **19A** und **19B** bzw. **19C**.

Formelschema 4



Die auf Grund des Umlagerungs-Mechanismus für **20** angenommene Struktur steht in Einklang mit den Daten des NMR.-Spektrums. Zudem gab das Umlagerungsprodukt bei der Reduktion mit Wasserstoff-Raney-Nickel das N-β-Phenyläthyl-N-γ-phenylpropyl-amin (**21**), ein Hydrogenolyse-Produkt, das mit Struktur **20** verträglich ist.

Ein Teil dieser Arbeit wurde in den Laboratorien der *CIBA Pharmaceutical Company*, Summit N. J., USA, während eines Studienaufenthaltes im Rahmen unseres Austausch-Programmes ausgeführt. Den Herren Prof. A. Eschenmoser, Prof. R. Huisgen, Dr. G. de Stevens, Dr. H. Blatter und Dr. K. Nagarajan danken wir für die anregende Diskussion zahlreicher Aspekte dieser Untersuchung.

Experimenteller Teil¹⁾

Mitbearbeitet von Charles Gemenden²⁾

2-Phenyl-benzo[b]-1,4-thiazepin-4(5H)-thion (**2**). Zu einer Lösung von 6,0 g 2-Phenyl-benzo[b]-1,4-thiazepin-4(5H)-on (**1**) [4] in 100 ml Pyridin gab man unter Rühren bei Raumtemperatur portionenweise 6,0 g Phosphorpentasulfid. Nach 2 Std. wurde das Gemisch auf Wasser gegossen, wobei ein gelber Niederschlag ausfiel, der in Methylenechlorid gelöst wurde. Die Lösung wurde filtriert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergab durch Kristallisation aus Methylenechlorid-Petroläther 3,9 g **2** in gelben Kristallen vom Smp. 185°.

$C_{16}H_{11}NS_2$ (269,2) Ber. C 66,91 H 4,12 N 5,20% Gef. C 67,18 H 4,18 N 5,15%

- 1) Die Smp. sind nicht korrigiert. Die Protonenresonanzspektren wurden auf *Varian*-Spektrographen Modell HR-60 in $CDCl_3$ bei 60 Mz und Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Den Herren L. Dorfman (*CIBA* Summit) und Dr. H. Fuhrer (*CIBA* Basel) danken wir für die Aufnahme und Diskussion der NMR.-Spektren, Herrn Dr. H. Hürzeler für die Aufnahme und Auswertung der Massenspektren.
- 2) *CIBA Pharmaceutical Co.*, Summit N. J., USA.

2-Phenyl-4-methylthio-benzo[b]-1,4-thiazepin (**3**). Zu einer Lösung von Natriumäthylat (hergestellt aus 270 mg Natrium und 60 ml Äthanol) gab man 3,0 g **2** und tropfte anschliessend unter Rühren bei 20° 3,0 g Dimethylsulfat zu. Der nach kurzer Zeit ausgeschiedene Niederschlag ergab nach Abfiltrieren und Kristallisation aus Äthanol 2,1 g **3** vom Smp. 137–138°. NMR.: $\delta = 2,55$ (s, SCH₃); 6,57 (s, =CH–); 7,1–7,8 (m, 9 arom. H).

C₁₆H₁₃NS₂ (283,2) Ber. C 67,84 H 4,63% Gef. C 68,10 H 4,72%

4-Phenyl-thiocarbostyryl (**6**). Eine Mischung von 5,6 g 4-Phenylcarbostyryl, 5,7 g Phosphor-pentasulfid und 50 ml Pyridin wurde 2 Std. gekocht und anschliessend auf Eis gegossen. Der ausgeschiedene Niederschlag gab aus Äthanol 3,9 g **6** in Kristallen vom Smp. 225–227°.

C₁₅H₁₁NS (237,2) Ber. C 75,93 H 4,67 N 5,90% Gef. C 76,32 H 4,55 N 5,81%

2-Methylthio-4-phenyl-chinolin (**4**). Eine Lösung von 14,0 g **6** in 250 ml Dimethylformamid wurde mit 2,5 g einer 59-proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt. Nach 20 Min. Rühren tropfte man 8 ml Methyljodid zu, rührte noch 15 Min. bei Raumtemperatur und goss auf Eis, wobei sich ein Öl ausschied, das nach kurzer Zeit kristallisierte. Die festen Anteile wurden in Äther gelöst, die Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Umkristallisation des Rückstandes aus Äthanol gab 9,4 g **4**, Smp. 69–71°. NMR.: $\delta = 2,70$ (s, SCH₃); 7,18 (s, Chinolin-H); 7,2–7,9 (m, 4 arom. H).

C₁₆H₁₃NS (251,2) Ber. C 76,43 H 5,22 N 5,57% Gef. C 76,06 H 5,73 N 5,53%

2-Phenyl-benzo[b]-1,4-thiazepin-4(5H)-on (**1**). 500 mg **4** wurden 15 Min. mit 5 ml Äthanol und 1 ml 2N Salzsäure gekocht. Nach dem Abkühlen schied sich weisse Nadeln aus, die nach Sublimation bei 215–217° schmolzen; Misch-Smp. mit dem aus *o*-Aminothiophenol und Phenylpropion-säure hergestellten 2-Phenyl-benzo[b]-1,4-thiazepin-4(5H)-on [5] 215–217°.

C₁₅H₁₁NOS (253,1) Ber. C 71,12 H 4,38% Gef. C 71,17 H 4,33%

1-Methyl-4-phenyl-carbostyryl (**7**). 2,0 g 4-Phenylcarbostyryl (**5**) wurden mit 200 mg Natriumhydrid in 50 ml Dimethylformamid während 30 Min. gerührt. Hierauf gab man 4 ml Methyljodid zu, rührte weitere 30 Min. und tropfte danach 150 ml Wasser zu. Es fiel ein weisser Niederschlag aus, den man mit Methylchlorid extrahierte. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand gab durch Umkristallisation aus Äther-Benzol 1,4 g **7**; nach Sublimation im Hochvakuum Smp. 140–142°.

C₁₆H₁₃NO (235,1) Ber. C 81,68 H 5,57 N 5,95% Gef. C 81,91 H 5,37 N 5,98%

1-Methyl-4-phenyl-thiocarbostyryl (**8**). Ein Gemisch von 0,8 g **7**, 0,9 g Phosphor-pentasulfid und 15 ml Pyridin wurde nach 1½ Std. Kochen auf 150 ml Wasser gegossen. Es schied sich ein Öl aus, das man mit Äther extrahierte. Der nach dem Trocknen und Eindampfen des Äthers bleibende Rückstand kristallisierte auf Zugabe von Äthanol. Nach Umkristallisation aus Äthanol blieben 190 mg **8** vom Smp. 94–96°. NMR.: $\delta = 4,33$ (s, NCH₃); 7,2–7,8 (m, 1 Chinolin-H, 9 arom. H).

C₁₆H₁₃NS (251,2) Ber. C 76,43 H 5,22 N 5,57% Gef. C 76,18 H 5,15 N 5,38%

Umlagerung 2-Phenyl-4-methylthio-benzo[b]-1,4-thiazepin (**3**) \rightarrow *2-Methylthio-4-phenyl-chinolin* (**4**). Ein Gemisch von 1,0 g **3**, 5 ml Morpholin und 15 ml Isopropanol wurde nach 1 Std. Kochen im Vakuum eingedampft. Den Rückstand löste man in Äther und extrahierte die Lösung mit 1N Salzsäure. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherphase blieben 450 mg weisse Kristalle, die nach Umkristallisation aus Äthanol bei 69–70° schmolzen und mit dem durch Methylierung von **6** hergestellten Präparat **4** identisch waren. Massenspektrum: 251, 236, 204.

C₁₆H₁₃NS (251,2) Ber. C 76,43 H 5,22 N 5,57% Gef. C 76,18 H 5,31 N 5,46%

Umlagerung 2-Phenyl-benzo[b]-1,4-thiazepin-4(5H)-thion (**2**) \rightarrow *4-Phenyl-thiocarbostyryl* (**6**). In einer Lösung von Natriumisopropylat, hergestellt aus 300 mg Natrium und 50 ml Isopropanol, wurde 1 g **2** während 2 Std. auf 80° erwärmt. Auf Zugabe von 100 ml Wasser und 10 ml 2N Salzsäure fiel ein Niederschlag aus, den man filtrierte, nochmals in 2N Natronlauge löste und wiederum mit Salzsäure ausfällt. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde sublimiert: Smp. 228–229°. Misch-Smp. mit 4-Phenyl-thiocarbostyryl (**6**) ohne Depression.

C₁₅H₁₁NS (237,2) Ber. C 75,93 H 4,67% Gef. C 75,64 H 4,67%

2-Phenyl-2,3-dihydro-benzo[b]-1,4-thiazepin-4(5H)-thion (**10**). 5,0 g 2-Phenyl-2,3-dihydro-benzo[b]-1,4-thiazepin-4(5H)-on (**9**) [5] und 1,8 g Phosphor-pentasulfid wurden in 50 ml Pyridin

45 Min. gekocht. Nach Abkühlen gab man Wasser bis zur Trübung zu. Nach einiger Zeit begannen sich Kristalle auszuscheiden, die filtriert und aus Methylenchlorid-Petroläther und dann aus Äthanol umkristallisiert wurden: 3,5 g **10** vom Smp. 203–205°.

$C_{15}H_{13}NS_2$ (271,2) Ber. C 66,41 H 4,83 N 5,16% Gef. C 66,52 H 4,82 N 5,16%

2-Phenyl-4-methylthio-2,3-dihydro-benzo[b]-1,4-thiazepin (11). In eine Lösung von Natriumäthylat, die aus 460 mg Natrium und 75 ml Äthanol hergestellt worden war, gab man nacheinander 5,1 g **10** und 2,5 g Dimethylsulfat, erwärmte 30 Min. auf 70° und goss dann auf Wasser. Beim Abkühlen trat Kristallisation ein. Durch Umlösen des Kristallisats aus Methylenchlorid-Pentan wurden 3,6 g **11** vom Smp. 103–105° erhalten.

$C_{16}H_{15}NS_2$ (285,3) Ber. C 67,36 H 5,30 N 4,91% Gef. C 67,08 H 5,28 N 4,81%

Umlagerung 2-Phenyl-4-methylthio-2,3-dihydro-benzo[b]-1,4-thiazepin (11) → 2-Styryl-benzothiazol (12). Eine Lösung von 1,5 g **11** in 20 ml Isopropanol und 5 ml Morpholin wurde nach 1 Std. Kochen im Vakuum eingedampft. Zum Rückstand gab man 50 ml Wasser und kristallisierte den festen Anteil aus Äthanol um: 0,9 g hellgelbe Kristalle vom Smp. 108–109°, identisch mit 2-Styryl-benzothiazol (**12**) vom Smp. 108–109°, das durch Kondensation von 2-Methyl-benzothiazol und Benzaldehyd hergestellt worden war [7].

$C_{15}H_{11}NS$ (237,2) Ber. C 75,93 H 4,67% Gef. C 76,00 H 4,75%

Umlagerung 2-Phenyl-2,3-dihydro-benzo[b]-1,4-thiazepin-4(5H)-on (9) → 2-Styryl-benzothiazol (12). Eine Lösung von 10,0 g **9** und 8,0 g Triäthylxonium-fluorborat in 50 ml Methylenchlorid wurde 3 Std. gekocht, hierauf mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Zum Rückstand gab man Pentan und kristallisierte den festen Anteil aus Äthanol um: 7,4 g Kristalle vom Smp. 107–109°, die mit dem nach [7] hergestellten Vergleichspräparat **12** identisch waren.

2-Phenyl-2,3-dihydro-benzo[b]-1,4-thiazepin-4(5H)-on-1,1-dioxid (17). Unter Rühren wurde eine Lösung von 30 g *m*-Chlorperbenzoesäure in 300 ml Chloroform zu einer Suspension von 16 g 2-Phenyl-2,3-dihydro-benzo[b]-1,4-thiazepin-4(5H)-on (**9**) getropft. Dann wurde noch 2 Std. auf 50° erwärmt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und eingedampft. Der Rückstand ergab aus Dimethylformamid-Methanol 15,4 g **17** in Kristallen vom Smp. 236–239°.

$C_{15}H_{13}NO_3S$ (287,2) Ber. C 62,71 H 4,56% Gef. C 62,89 H 4,64%

2-Phenyl-4-äthoxy-2,3-dihydro-benzo[b]-1,4-thiazin-1,1-dioxid (18). 3 g **17** und 4 g Triäthylxonium-tetrafluorborat wurden in 70 ml Methylenchlorid 1 Std. gekocht. Dann gab man 100 ml Wasser zu, trennte die Methylenchloridschicht ab und dampfte sie ein. Der ölige Rückstand wurde in 15 ml Benzol gelöst und durch 40 g Alox (neutral, Aktivität I) filtriert. Nach dem Eindampfen des Benzols blieb ein Öl, das langsam kristallisierte. Umkristallisation aus Benzol-Petroläther gab 2,5 g **18** vom Smp. 128–130°.

$C_{17}H_{17}NO_3S$ (315,3) Ber. C 64,75 H 5,43 N 4,44% Gef. C 64,58 H 5,61 N 4,31%

Umlagerung 2,7-Diphenyl-hexahydro-1,4-thiazepin-5-on (19) → 2-Styryl-5-phenyl-2-thiazolin (20). 2,8 g 2,7-Diphenyl-hexahydro-1,4-thiazepin-5-on [9] wurden in 70 g Polyphosphorsäure 1 Std. in einem Bade von 135° erhitzt. Dann wurde mit 200 g Eis versetzt und mit 500 ml Chloroform ausgezogen. Nach Abdampfen des Chloroforms blieben 2,5 g Harz zurück, das mit 400 ml Petroläther ausgekocht wurde. Nach Abfiltrieren von ungelösten Kristallen (Ausgangsprodukt) wurde im Vakuum eingedampft und der kristalline Rückstand aus wenig Alkohol warm umgelöst: 0,7 g **20** in weissen Kristallen vom Smp. 109–110°.

$C_{17}H_{15}NS$ Ber. C 76,94 H 5,70 N 5,28 S 12,08%
(265,2) Gef. „ 76,80 „ 5,63 „ 5,29 „ 12,02%

(β-Phenyläthyl)-(γ-phenylpropyl)-amin-hydrochlorid (21). Eine Lösung von 2,65 g **20** in 150 ml abs. Alkohol wurde mit 1,5 g Raney-Nickel als Katalysator bei Zimmertemperatur hydriert. Nach Aufnahme von 448 ml H_2 filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte das Filtrat ein und nahm den Rückstand in 200 ml warmer 0,5N Salzsäure auf; dabei bildete sich ein kristalliner Niederschlag, der abfiltriert wurde: 0,5 g **21** vom Smp. 268–270°.

$C_{17}H_{22}ClN$ (275,4) Ber. N 5,08 Cl 12,85% Gef. N 5,1 Cl 12,9 S 0%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Hoffmann & H. Westernacher*, *Angew. Chem.* **79**, 238 (1967).
[2] *R. Huisgen, E. Laschtuwka, I. Ugi & A. Kammerer*, *Liebigs Ann. Chem.* **630**, 128 (1959); *H. Hoffmann*, *Angew. Chem.* **77**, 864 (1965).
[3] *K. Schenker*, *Helv.* **51**, 413 (1968).
[4] *J. Krapcho & Ch. F. Turk*, *J. medic. Chemistry* **9**, 191 (1966).
[5] *J. D. Loudon*, «The Extrusion of Sulfur», in «Organic Sulfur Compounds» (*N. Kharash* ed.), Pergamon Press, Oxford 1961.
[6] *A. Schoenberg & L. Vargha*, *Liebigs Ann. Chem.* **483**, 176 (1930).
[7] *W. Ried & S. Hinsching*, *Liebigs Ann. Chem.* **600**, 47 (1956).
[8] *H. Meerwein*, *Liebigs Ann. Chem.* **641**, 1 (1961).
[9] *Ch. Barkenbus, J. F. Dill & G. R. Vogel*, *J. org. Chemistry* **20**, 871 (1955).

200. Eine Synthese O,O-di- und N-mono-acylierter L-Cyclodopaderivate

von **U. Wölcke, A. Kaiser, W. Koch** und **M. Scheer**

Chemische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel

Herrn Dr. *O. Isler* zum 60. Geburtstag gewidmet

(18. VII. 70)

Zusammenfassung. Am Beispiel der Synthese von O,O-Diacetyl-L-cyclodopa-methylester (**12**) wird eine allgemein anwendbare Methode zur selektiven Acylierung der phenolischen Hydroxylgruppen oder des Indolin-Stickstoffs am Cyclodopa (**8**) beschrieben. Die Verwendung von L-DOPA (**5**) als Ausgangsmaterial für die Cyclisierung erlaubt die Darstellung grösserer Mengen solcher Derivate.

5,6-Dihydroxyindolin-2-carbonsäure (**8**), für die *Wylers & Dreiding* [1] den Trivialnamen Cyclodopa wählten, wurde erstmals von *Raper* [2] als Zwischenprodukt der Melaninbildung angenommen. *Raper* erklärte damit die Entstehung der von ihm nachgewiesenen Indole bei der Oxydation von Dopa (**5**).

Im Rahmen ihrer Untersuchungen über die Struktur des Randfarbstoffs Betanin isolierten *Wylers & Dreiding* [3] Cyclodopa (**8**) in Form seines stabilen O,O,N-Triacetylmethylesters **4** als ein Abbauprodukt des Betanins. Später gelang *Wylers & Chiovini* [4] die Synthese dieses Derivates **4**. Sie oxydierten hierzu Dopa-methylester (**1**) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) zu Dopachrom-methylester (**2**). Die Reduktion mit Natriumdithionit führte zu Cyclodopa-methylester (**3**), der durch Acetylierung seiner phenolischen Hydroxylgruppen und des Indolin-Stickstoffes in Acetanhydrid/Pyridin stabilisiert wurde.

Wir waren an einer allgemeinen Synthese von Cyclodopaderivaten interessiert, die die selektive Acylierung der phenolischen Hydroxylgruppen oder des Indolin-Stickstoffes zulässt. In einer sauerstofffreien wässrigen Boraxlösung unter Inertgas ist Cyclodopa (**8**) relativ stabil. Die Komplexierung der phenolischen Hydroxyle mittels Borsäure gestattet dann die selektive Acylierung der sekundären Aminogruppe. Bei Blockierung des Stickstoffs etwa durch einen Benzoxycarbonylrest ist die ausschliessliche Substitution der Hydroxylgruppen möglich.