

Studien zur Chemie von O,N- und S,N-haltigen Heterocyclen, 14. Mitt. [1] Tricyclische 1,5-Benzothiazepine aus 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepin-4-amin

Thomas Erker* und Herbert Bartsch

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

**Studies on the Chemistry of O,N- and S,N-Containing Heterocycles, 14 [1]:
Tricyclic Benzothiazepines from 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepin-4-amine**

Summary. Starting from 2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4-amine (**1**) tricyclic 1,5-benzothiazepines were obtained. Reaction with ethyl bromopyruvat and ethyl aminoacetate hydrochloride led to the imidazo[2,1-d][1,5]benzothiazepines **3** and **6**, respectively. The triazolo derivative **8** was prepared by treatment of **1** with triethyl orthoacetate/ammonia, followed by oxidative cyclization with sodium hypochlorite.

Keywords. 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepin-4-amine; Imidazo[2,1-d][1,5]benzothiazepines; [1,2,4]Triazolo[3,2-d][1,5]benzothiazepine.

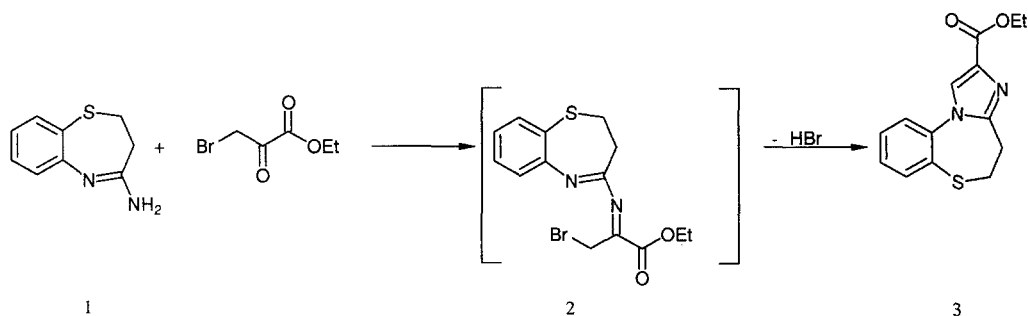
Einleitung

In Fortsetzung unserer Arbeiten über [d]-anellierte tri- und tetracyclische 1,5-Benzothiazepine [2–6] berichten wir hier über 4-Amino-1,5-benzothiazepin (**1**) als Edukt zur Darstellung neuer Tricyclen.

Verbindung **1** wurde nach [7] aus 2-Aminothiophenol mit Acrylnitril hergestellt. Die Reaktion der Amidinteilstruktur von **1** mit Chlor-, Brom- und Amino-substituierten Ketonen, sowie Estern oder Acetalen sollte zu [d]-anellierten Tricyclen führen.

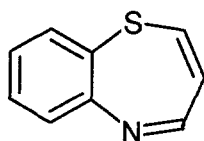
Ergebnisse und Diskussion

Die Reaktion von **1** mit Phenacylbromid gibt in Gegenwart von Base phenylsubstituierte Imidazo[2,1-d][1,5]benzothiazepine [7]. Durch Umsetzung von **1** mit Ethylbromopyruvat sollte nach Wasserabspaltung die Zwischenstufe **2** entstehen, welche nach HBr-Eliminierung das entsprechende Imidazoderivat geben sollte. Das Reaktionsgemisch wurde in Ethanol unter Rückfluß 13 h erhitzt. Nach SC-Reinigung und Umkristallisation wurde **3** in analysenreiner Form erhalten (Schema 1).



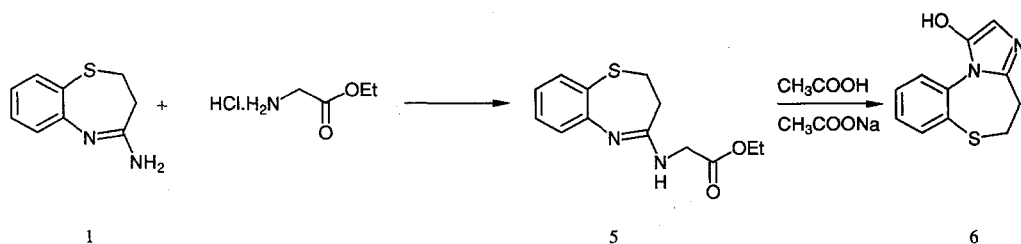
Schema 1

Der Versuch, **1** mit Brom-substituierten Estern (Brommalonsäurediethylester, Bromessigsäureethylester) umzusetzen, führte auch nach Variation des Lösungsmittels und der Reaktionstemperatur lediglich zu Zersetzungsprodukten. Ebenso wenig lieferte die Umsetzung mit äquimolaren Mengen Bromacetaldehyd-dimethylacetal in absolutem Toluol den gewünschten Tricyclus. Es wurde allerdings bei der Kugelrohrdestillation (45°C, 0.2 Torr) des öligen Rückstandes eine Substanz in 10%iger Ausbeute mit einem Schmp. von 39°C erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt neben 4 aromatischen Protonen ($\delta = 8.10 - 7.24$) die Signalgruppe für eine -CH-CH-CH-Einheit, wobei das mittlere H-Atom (A-Teil) mit den beiden Nachbarprotonen (2 B-Teile) koppelt ($\delta_A = 7.03$, $\delta_{B1} = 6.23$, $\delta_{B2} = 5.80$, $J_{AB1} = 17$ Hz, $J_{AB2} = 11$ Hz). Diese Daten und das Massenspektrum [$M^+ = 161$ (100%)] deuten auf die Struktur **4** hin.



4

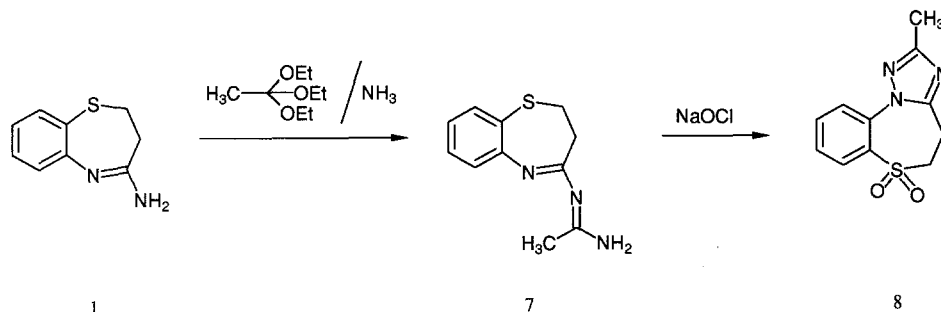
In weiterer Folge wurde **1** in einer zweistufigen Reaktion mit Aminoessigsäureethylesterhydrochlorid umgesetzt. Im ersten Schritt reagiert **1** mit dem Aminosäurehydrochlorid zu Verbindung **5**, welche in Eisessig in Gegenwart einer katalytischen Menge Natriumacetat zum Imidazobenzothiazepinderivat **6** cyclisiert (Schema 2).



Schema 2

Eine Möglichkeit zur Darstellung eines Triazolo-anellierten Systems besteht in der Umsetzung von Amidinen mit Orthosäureester/Ammoniak und anschließender oxi-

dativer N,N-Kupplung [8 – 10]. Die Reaktion von **1** mit Triethylorthoacetat/Ammoniak lieferte Verbindung **7**. Diese konnte – einem Patent [9] folgend – auf oxidativem Wege cyclisiert werden. Gleichzeitig erfolgte Oxidation des Ringschwefels zum Dioxid (Schema 3).



Schema 3

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler Heitzschmikroskop. ¹H-NMR-Spektren: Bruker AC 80 (TMS als interner Standard, δ in ppm, J in Hz). MS-Spektren: Varian MAT 111 A.

4,5-Dihydroimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazepin-2-carbonsäureethylester (**3**)

1.78 g (10 mmol) **1** und 1.95 g (10 mmol) Brombrenztraubensäureethylester werden in 50 ml absolutem Ethanol 13 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und je dreimal mit gesättigter wäßriger Na₂CO₃- und NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Eindampfen im Vakuum erhält man ein Öl, welches über eine Säule mit Ethylacetat/Triethylamin (9 + 1) gereinigt wird. Nach dem Umkristallisieren aus Ethylacetat erhält man 0.78 g (28%) **3** als schwach rosa Kristalle. Schmp. 168°C. ¹H-NMR: δ = 7.81 (s, 1 H, H-1), 7.50 – 7.21 (m, 4 H, arom. H), 4.42 (q, 2 H, OCH₂, J = 7 Hz), 3.46 (t, 2 H, SCH₂, J = 6 Hz), 3.07 (t, 2 H, CCH₂, J = 6 Hz), 1.40 (t, 3 H, CH₃, J = 7 Hz). MS: 274 (M^+ , 62 %), 229 (M^+ -OC₂H₅, 44 %), 202 (M^+ -COOC₂H₅-H, 100%). C₁₄H₁₄N₂O₂S (274.34). Ber. C 61.29, H 5.14, N 10.21; gef. C 60.83, H 5.20, N 10.08.

N-(2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepin-4-yl)aminoessigsäureethylester (**5**)

3.56 g (20 mmol) **1** und 2.79 g (20 mmol) Aminoessigsäureethylester-hydrochlorid werden in 100 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und 4 h bei 90°C erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser geschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Umkristallisieren aus 70%igem Ethanol erhält man 1.63 g (62 %) **5** als gelbe Kristalle. Schmp. 90 – 91°C. ¹H-NMR: δ = 7.53 – 6.80 (m, 4 H, arom. H), 4.28 (q, 2 H, OCH₂, J = 8 Hz), 5.1 (s-breit, 1 H, NH), 4.23 (s, 2 H, NCH₂), 3.50 (t, 2 H, SCH₂, J = 7.5 Hz), 2.50 (t, 2 H, CCH₂, J = 7.5 Hz), 1.32 (t, 3 H, CH₃, J = 8 Hz). MS: 264 (M^+ , 71%), 218 (M^+ -C₂H₅OH, 14 %), 190 (M^+ -COOC₂H₅-H, 33 %), 162 (100 %). C₁₃H₁₆N₂O₂S (264.35). Ber. C 59.07, H 6.10, N 10.60; gef. C 59.01, H 6.26, N 10.76.

4,5-Dihydroimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazepin-1-ol (**6**)

2.64 g (10 mmol) **5** werden unter Zusatz von 3 Tropfen Eisessig in 20 ml absolutem Toluol gelöst und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch (Ethylacetat/Triethylamin 9 + 1; hR_f = 25) aufgetrennt. Man erhält 0.64 g (29%) **6** in

Form von Kristallen. Schmp. 239°C. $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.64 - 7.13$ (m, 6H, arom. H/OH), 3.60–2.68 (m, 4H, CH_2CH_2). MS: 218 (M^+ , 75%), 162 (100%). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ (218.28). Ber. C 60.53, H 4.62, N 12.83; gef. C 60.43, H 4.81, N 12.87.

*N*²-(2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepin-4-yl)acetamidin (**7**)

1.78 g (10 mmol) **1** und 20 ml Triethylorthoacetat werden 5 min auf 150°C erhitzt. Nicht umgesetztes Triethylorthoacetat wird bei 70°C unter vermindertem Druck abrotiert. Danach werden 10 ml einer 10%igen ethanolischen Ammoniaklösung zugegeben und bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand aus 70%igem Ethanol umkristallisiert. Man erhält 0.55 g (25%) **7** als hellgelbe Kristalle. Schmp. 145–147°C. $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.57 - 6.90$ (m, 4H, arom. H), 5.3 (s-breit, 2H, NH_2), 3.59 (t, 2H, SCH_2 , $J = 7$ Hz), 2.60 (t, 2H, CCH_2 , $J = 7$ Hz), 2.17 (s, 3H, CH_3). MS: 219 (M^+ , 60%), 162 (100%). $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ (219.31). Ber. C 60.25, H 5.98, N 19.16; gef. C 60.29, H 6.20, N 19.14.

4,5-Dihydro-2-methyl[1,2,4]triazolo[3,2-d][1,5]benzothiazepin *S,S*-dioxid (**8**)

0.22 g (1 mmol) **7** werden mit 5 ml absolutem Methanol und 5 ml 15%iger wäßriger Natriumhypochloritlösung 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan/Wasser aufgenommen und geschüttelt. Nach dem Trocknen und Abrotieren des Lösungsmittels wird aus 70%igem Ethanol umkristallisiert. Man erhält 0.12 g (48%) **8** als weiße Kristalle. Schmp. 205–207°C. $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 8.23 - 8.05$ (m, 1H, H-7), 7.90–7.46 (m, 3H, arom. H), 3.87 (t, 2H, SCH_2 , $J = 7$ Hz), 3.29 (t, 2H, CCH_2 , $J = 7$ Hz), 2.46 (s, 3H, CH_3). MS: 249 (M^+ , 21%), 184 (100%). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (249.29). Ber. C 53.00, H 4.45, N 16.86; gef. C 52.71, H 4.48, N 16.83.

Dank

Wir danken Herrn G. Zinsberger für die Aufnahmen der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und Herrn Doz. Dr. A. Nikiforov, Institut für Organische Chemie der Universität Wien, für die Massenspektren. Die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak, Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, durchgeführt.

Besonders bedanken wir uns für die experimentelle Mitarbeit bei Frau Mag. pharm. S. Graf.

Literatur

- [1] 13. Mitt.: Erker T., Bartsch H. (1992) Liebigs Ann. Chem. **1992**: 403
- [2] Bartsch H., Erker T. (1988) J. Heterocyclic Chem. **25**: 1151
- [3] Bartsch H., Erker T. (1988) J. Heterocyclic Chem. **25**: 1399
- [4] Bartsch H., Erker T. (1988) Heterocycles **7**: 1461
- [5] Erker T. (1989) Liebigs Ann. Chem. **1989**: 601
- [6] Bartsch H., Erker T. (1989) Sci. Pharm. **57**: 325
- [7] Walia J. S., Walia A. S., Lankin D. C., Petterson R. C., Singh J. (1985) J. Heterocyclic Chem. **22**: 1117
- [8] Tawada H., Meguro K., Kuwada Y. (1971) Ger. Offen. 2,055,889; CA (1971) **75**: 76853z
- [9] Tawada H., Meguro K., Kuwada Y. (1974) Japan. 74 21,157; CA (1975) **82**: 140196m
- [10] Kuwada Y., Natsukari H., Meguro K., Tawada H., Japan Kokai 77 83,887; CA (1978) **88**: 50933u

Eingegangen 26. Dezember 1991. Angenommen 18. Januar 1992