

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ und Institut für Anorganische und Analytische Chemie² der Technischen Universität Braunschweig, Germany

Unerwartete Bildung von Spiro[benzofuran-2,2'-[1,4]benzothiazinen] aus Auronen

K. GÖRLITZER¹, M. WICHERS¹ und P. G. JONES²

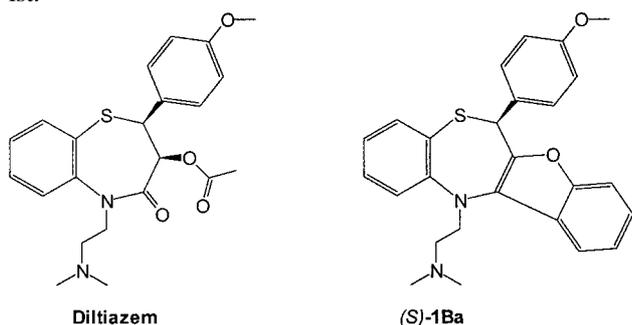
Die (*Z*)-2-Benzyliden-3-coumaranone (Aurone) **4B** reagieren mit 2-Aminothiophenol und Natriumethanolat nicht zu den erwarteten Benzofuro[2,3-*c*][1,5]benzothiazepinen **7**, sondern zu den Spiro-Verbindungen **8**, deren Struktur durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse bewiesen wird.

Unexpected formation of spiro[benzofuran-2,2'-[1,4]benzothiazines] from aurones

The reaction between (*Z*)-2-benzylidene-3-coumaranones (aurones) **4B**, 2-aminothiophenol and sodium ethanolate does not give the expected benzofuro[2,3-*c*][1,5]benzothiazepines **7**, but yields the spiro compounds **8**. Their structures are confirmed by an X-ray analysis.

1. Einleitung

Die therapeutisch eingesetzten Calciumkanalblocker gehören dem Diltiazem-, Nifedipin- und Verapamil-Typ an. Uns interessierte das Diltiazem-Derivat (*S*)-**1Ba**, bei dem ein [1]Benzofuran mit dem 1,5-Benzothiazepin verknüpft ist.



Die Carba-analogen Indeno[2,1-*c*][1,5]benzothiazepine **6A** wurden bereits von Lévai [1] dargestellt. Die bei der Umsetzung von 1-Indanon (**1A**) mit den Benzaldehyden **3** erhaltenen (*E*)-2-Benzyliden-1-indanone **4** reagierten mit 2-Aminothiophenol in Trifluoressigsäure (TFA) nach Michael-Addition der aciden Sulfanyl-Gruppe an das α,β -ungesättigte Keton zu **5A** und anschließende Kondensation der Carbonyl-Gruppe mit dem primären aromatischen Amin zu tetracyclischen Verbindungen. Diese liegen nach den ¹H-NMR- und IR-Spektren als anellierte [1,5]Benzothiazepine **6A** mit *trans*-Anordnung der vicinalen Methin-Protonen vor.

Die Sauerstoff-überbrückten Tetracyclen **6B** sollten in gleicher Weise, ausgehend von 3-Coumaranon (**2B**) [2], dessen Kondensation mit den aromatischen Aldehyden **3** zu den Auronen **4B** [3, 4] und deren Cyclisierung mit 2-Aminothiophenol zugänglich sein.

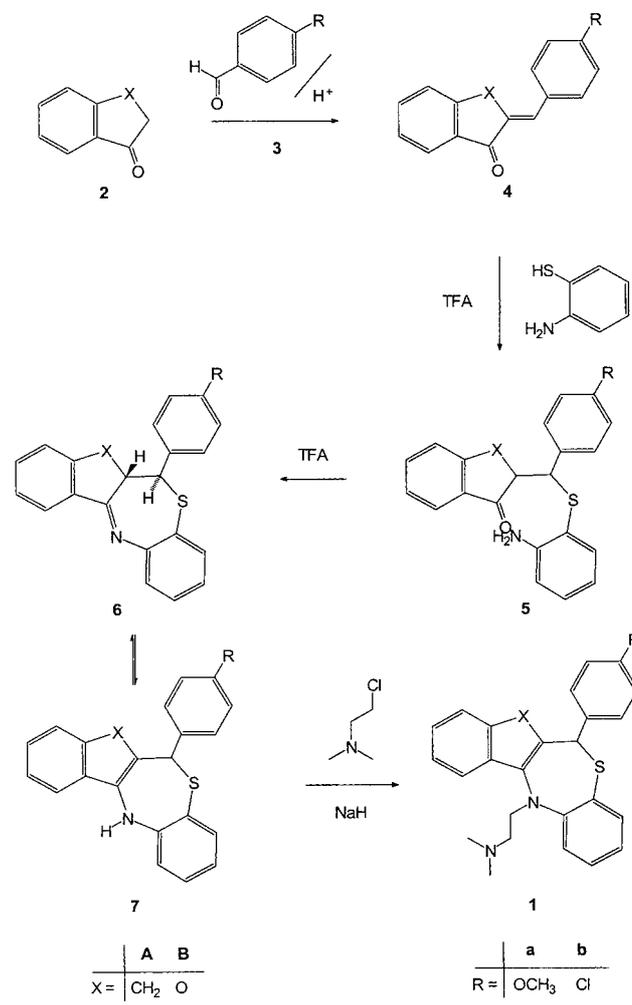
Die zu den Azomethinen **6** tautomeren Enamine **7** sollten nach Deprotonierung, *N*-Alkylierung und Racemat-Spaltung die linear anellierte Diltiazem-Derivate **1** liefern (Schema 1).

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Erhitzt man die Aurone **4B** mit 2-Aminothiophenol und TFA in Toluol am Wasserabscheider, so werden nach Auf-

arbeitung nur die Edukte **4B** zurückgewonnen. Auch der Versuch, durch Umsetzung von **4B** mit 2-Aminothiophenol und Piperidin in Ethanol zu den Michael-Addukten **5B** zu gelangen, führt zum gleichen Ergebnis. Wird jedoch als Base Natriumethanolat eingesetzt, so lassen

Schema 1⁴



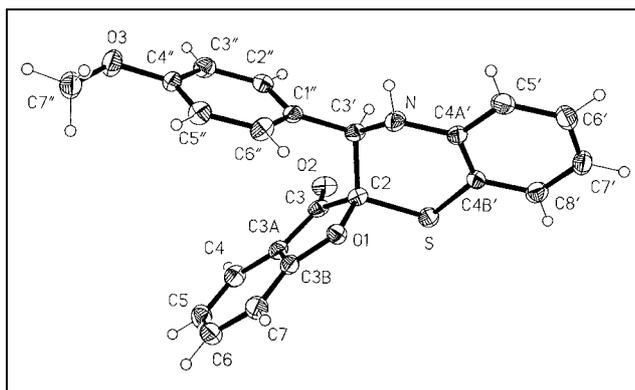


Abb.: Röntgenstruktur von 8Ba

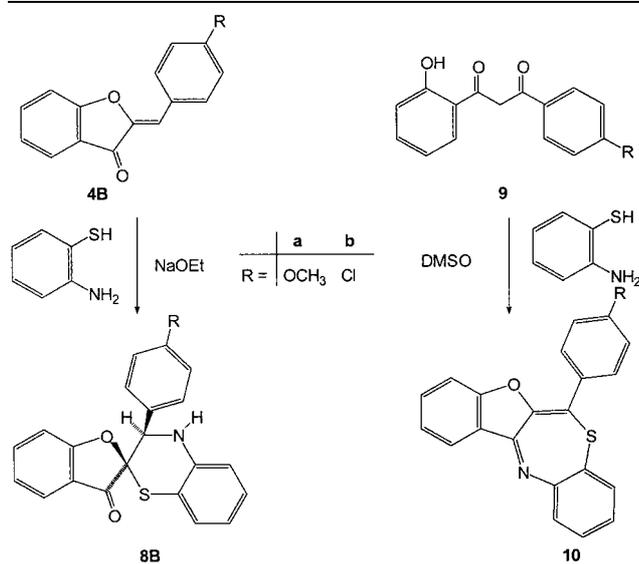
sich kristalline Produkte isolieren. Die IR-Spektren zeigen eine NH-Bande, während Carbonyl- und Azomethin-Valenzschwingungen fehlen. Die EI-MS weisen jedoch einen um zwei Masseneinheiten kleineren Molpeak auf, als sie für **7B** erwartet werden. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren werden neben den aromatischen Protonen Singulets für ein Methin-Proton und ein mit Deuteriumoxid austauschbares NH-Proton registriert. Die Strukturauflösung der Produkte gelang durch Röntgenkristallanalyse (Abb.).

Danach liegen die Spiro[benzofuran-2,2'-[1,4]benzothiazine] **8** vor, deren Entstehung eine [4 + 2]-Cycloaddition des aus **2** Aminothiophenol durch Dehydrierung mit Luftsauerstoff intermediär gebildeten 6-Iminocyclohexa-2,4-dien-1-thions an das Auron zugrunde liegen dürfte. Die Reaktion ist regioselektiv und diastereoselektiv verlaufen (Schema 2).

Die Cycloaddition an Aurone unter Bildung von Spiro-Verbindungen ist bekannt wie die Reaktion mit Diazomethan zeigt [5].

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die ungesättigten Benzofuro[2,3-c][1,5]thiazepine **10** ebenso unerwartet durch Erhitzen der Dibenzoylmethan-Derivate **9** mit 2-Aminothiophenol in Dimethylsulfoxid erhalten wurden [6] (Schema 2).

Schema 2⁴



3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Gerät (SPA-1, Fa. Bühler), nicht korrigiert. Elementaranalysen: C–H–N–O Elemental Analyzer 1106, Carlo Erba; die Ergebnisse entsprachen in den üblichen analytischen Grenzen den bezeichneten Werten. IR-Spektren: Philips PU 9800 FT-IR und ATI Mattson Genesis Series FT-IR. UV-Spektren: Philips PU 8730 UV/VIS-Spektrometer. MS: Finnigan-MAT 8430 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig); Elektronenstoßionisation (EI): Ionisierungsenergie 70 eV. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz)-, $^{13}\text{C-NMR}$ (100,61 MHz)-Spektren: Bruker AM 400 und Bruker Avance DRX 400, NMR-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig, inklusive DEPT und CH-COSY. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala angegeben. HPLC: LiChrograph[®] L-6200 Gradientenpumpe, DAD L-3000 Photodiodenarray Detektor, LiChroCART[®] Auto-fix, PC 486 DX, LiChrograph[®] D-6000-DAD-Manager Software; Säule: LiChroCART[®], 125-4 LiChrospher[®] 100 RP-18 (5 μm) mit Vorsäule 50963 select B; Eluent: MeCN/H₂O 5 : 1, Fluss: 0,5 ml/min, isokratisch; Injektionsvolumen: 20 μl ; Detektion: UV 250 nm; Nettoretentionszeit (t_{R}) in min; Totzeit des Systems ermittelt mit Thioharnstoff.

3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Spiroverbindungen **8B**

0,1 g (4 mmol) Na werden in 50 ml EtOH gelöst. Nach Beendigung der H₂-Entwicklung werden 0,52 g (4 mmol) 2-Aminothiophenol zugegeben. Dann werden 4 mmol **4B** hinzugefügt. Man erhitzt 3 h bei 60–80 °C unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert.

3.3. (2RS,3'SR)-2,3,3',4'-Tetrahydro-3'-(4-methoxyphenyl)spiro[benzofuran-2(3H),2'(2'H)-1,4-benzothiazin]-3-on (**8Ba**)

Darstellung nach 3.2. mit 1,50 g **4Ba**. Ausbeute: 10%. Gelbbraune Kristalle, Schmp. 153–156 °C (MeOH). IR (KBr, cm⁻¹): ν = 3347 (NH), 1702 (C=O), 1593 (C=C). UV (Dioxan, nm): λ_{max} (log ϵ) = 239 (4,27), 251 (4,20), 316 (3,72), 332 (3,65), 375 (3,26). $^1\text{H-NMR}$ ([D₆]DMSO, ppm): δ = 3,62 (s, 3 H, OCH₃), 5,02 (s, 3'-H), 6,62 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 7'-H), 6,74 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 3'',5''-H), 6,85 (s, NH), 6,91 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 5'-H), 7,02 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 6'-H), 7,02 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 7-H), 7,02 (dt, J = 7 Hz, J = 2 Hz, 5-H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 8'-H), 7,27 (dt, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 2'',6''-H), 7,46 (dd, J = 7 Hz, J = 1 Hz, 4-H), 7,64 (dt, J = 7 Hz, J = 1 Hz, 6-H). $^{13}\text{C-NMR}$ ([D₆]DMSO, ppm): δ = 54,90 (O-CH₃), 60,84 (C-3'), 87,39 (Spiro-C), 110,32 (C-1''), 113,22 (C-3'', C-5''), 113,28 (C-8'), 115,16 (C-5'), 116,90 (C-7'), 119,42 (C-8a'), 122,75 (C-5), 123,96 (C-4), 126,53 (C-6'), 127,03 (C-7), 127,35 (C-3a), 129,85 (C-2'', C-6''), 138,83 (C-6), 141,55 (C-4a'), 159,24 (C-4''), 170,72 (C-7a), 195,22 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 375 ([M]⁺, 100). HPLC: t_{R} = 1,59. C₂₂H₁₇NO₃S (375,5)

3.4. (2RS,3'SR)-3'-(4-Chlorphenyl)-2,3,3',4'-tetrahydrospiro[benzofuran-2(3H),2'(2'H)-1,4-benzothiazin]-3-on (**8Bb**)

Darstellung nach 3.2. mit 1,52 g **4Bb**. Ausbeute: 12%, Gelbe Kristalle, Schmp. 185 °C (MeOH). IR (KBr, cm⁻¹): ν = 3403 (NH), 1711 (C=O), 1590 (C=C). UV (Dioxan, nm): λ_{max} (log ϵ) = 239 (4,23), 251 (4,21), 315 (3,74), 333 (3,65), 372 (3,26). $^1\text{H-NMR}$ ([D₆]DMSO, ppm): δ = 5,10 (s, 3-H), 6,65 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 5'-H), 6,98 (s, NH), 7,02 (t, J = 8 Hz, 6'-H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 7-H), 7,06 (t, J = 7 Hz, 5-H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 8'-H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 3'',5''-H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 2'',6''-H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 4-H), 7,67 (t, J = 7 Hz, 6-H). $^{13}\text{C-NMR}$ ([D₆]DMSO, ppm): δ = 60,65 (C-3'), 87,28 (Spiro-C), 110,40 (C-1''), 113,36 (C-8'), 115,28 (C-5'), 117,24 (C-7'), 119,33 (C-8a'), 123,02 (C-5), 124,11 (C-4), 126,73 (C-6'), 127,16 (C-7), 127,93 (C-3'',5''), 130,57 (C-2'',6''), 133,21 (C-3a), 134,62 (C-4''), 139,14 (C-6), 141,36 (C-4a'), 170,67 (C-7a), 195,00 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 379 ([M]⁺, 89), 259 (100). HPLC: t_{R} = 1,79. C₂₁H₁₄NO₂SCl (379,9)

3.5. Röntgenstrukturanalyse von **8Ba**

Kristalldaten: C₂₂H₁₇NO₃S, Raumgruppe P2₁/n, a = 10,322(3), b = 12,658(3), c = 14,319(5) Å, β = 105,83(4)°, V = 1799,9 Å³, T = -130 °C, Z = 4, D_x = 1,385 Mg m⁻³, $\mu(\text{MoK}\alpha)$ = 0,2 mm⁻¹, F(000) = 784. Datensammlung: Auf einem SMART-Diffraktometer der Fa. Bruker wurde ein Kristall 0,5 × 0,3 × 0,1 mm montiert. Daten wurden bis 2 θ 56° aufgenommen. Strukturverfeinerung: Die Struktur wurde anisotrop gegen F² verfeinert (Programm: SHELXL-97, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen). Das H-Atom am Stickstoff wurde frei verfeinert, andere H-Atome mit einem Riding-Modell. Der endgültige R-Wert wR2 betrug 0,090, mit konventionellem R1 0,040, für 4212 Reflexe und 249 Parameter; S = 0,91, Max.

$\Delta\rho$ 0.25 e \AA^{-3} . Vollständige Daten (außer Strukturfaktoren) wurden unter der Nummer CCDC-148241 beim Cambridge Crystallographic Data Centre deponiert und können kostenlos angefordert werden vom Direktor, CCDC, 12 Union Rd., Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail: deposit@chemcryst.cam.ac.uk).

³ In [6] fälschlicherweise als Benzofuro-[1',2'-c]-1,5-benzothiazepine bezeichnet

⁴ Bei racemischen Diastereomeren ist nur ein Enantiomer gezeichnet

Literatur

1 Lévai, A.: *Sci. Pharm.* **64**, 523 (1996)

2 Fries, K.; Pfaffendorf, W.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **43**, 212 (1910)

3 v. Auwers, K.; Anschütz, L.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **54**, 1588, 3331 (1921)

4 Hastings, J. S.; Heller, H. G.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2128 (1972)

5 Lévai, A.; Patonay, T.: *J. Heterocycl. Chem.* **36**, 747 (1999)

6 Ahmad, R.; Zia-ul-Haq, M.; Hameed, S.; Akhtar, H.; Duddeck, H.: *Monatsh. Chem.* **131**, 393 (2000)

Eingegangen am 14. August 2000

Angenommen am 12. September 2000

Prof. Dr. K. Görlitzer
Institut für Pharmazeutische
Chemie
Beethovenstr. 55
D-38106 Braunschweig