

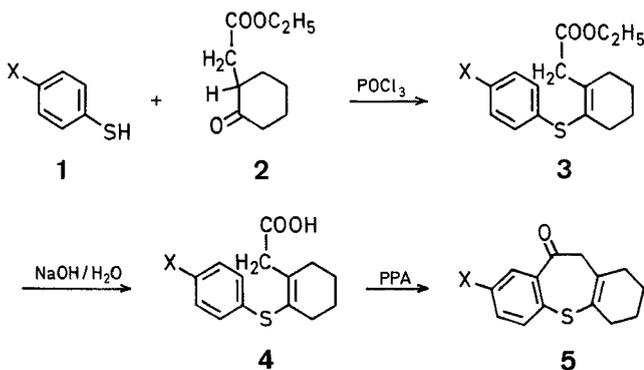
## Ein einfacher Weg zu 6,7,8,9-Tetrahydrodibenzo[b,f]thiepin-11(10H)-onen

Udo KRAATZ\*

Institut für ökologische Chemie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH München, Am Löwentor, D-8050 Freising-Weihenstephan

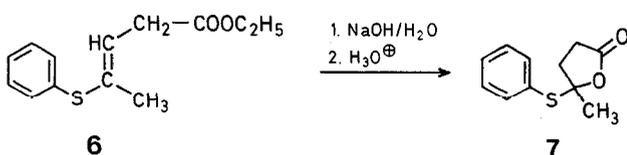
Im Rahmen unserer Synthesen von Tetrahydrodibenzo[b,d]oxepinen<sup>1</sup> und -[b,d]azepinen<sup>2</sup> fanden wir einen leichten Zugang zum 6,7,8,9-Tetrahydrodibenzo[b,f]thiepin-System. Im Vergleich zu dem zu reaktiven Grundsystem Thiepin zeigen 1-Benzothiepine schon eine erhöhte Stabilität, die eine Isolierung ermöglichen<sup>3</sup>. Bei thermischer Belastung zerfallen sie unter Eliminierung von Schwefel meist zu Naphthalin-Derivaten. Die hier erstmalig synthetisierten 6,7,8,9-Tetrahydrodibenzo[b,f]thiepine lassen sich formal als dialkyl-substituierte 1-Benzothiepine ansehen und zeigen auch ein analoges Verhalten. Wesentlich stabiler sind dagegen 10,11-Dihydrodibenzo[b,f]thiepine, von denen einige Derivate als Tranquilizer pharmakologische Anwendung gefunden haben<sup>4</sup>.

Schlüsselsubstanz für die Synthese von 6,7,8,9-Tetrahydrodibenzo[b,f]thiepinen sind die cyclischen Ketone **5a, b, c**, die in einfacher Weise aus Thiophenolen (**1a, b, c**) und Ethyl-2-oxocyclohexanacetat (**2**) erhältlich sind. In der ersten Stufe werden die Komponenten **1** und **2** mittels Phosphorylchlorid zu den Thioetheren **3a, b, c** kondensiert, die sich jedoch nicht direkt mit Polyphosphorsäure zu den gewünschten Ketonen **5a, b, c** cyclisieren lassen. Die intramolekulare Cyclisierung gelingt jedoch mit den freien Carbonsäuren **4a, b, c**, eine Beobachtung, die wir bei ähnlichen Ringschlüssen schon früher gemacht haben<sup>5</sup>. Die Ketone **5a, b, c** sind durchweg stabile Derivate und liegen nach den spektroskopischen Daten ausschließlich in der Keto-Form vor.

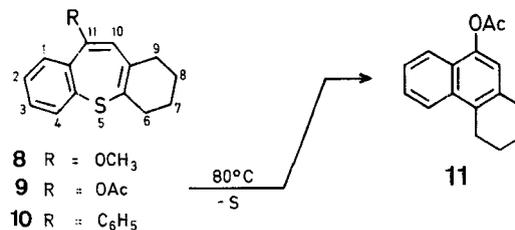


- a X = H  
b X = CH<sub>3</sub>  
c X = Cl

Läßt man Thiophenol (**1a**) unter den gleichen Bedingungen mit dem zu Ester **2** analogen Lävulinsäure-ethylester reagieren, so erfolgt im ersten Reaktionsschritt glatt die Kondensation zu Ethyl-3-phenylthio-2-butenolat (**6**). Bei der anschließenden Hydrolyse von **6** erhält man dagegen 4-Phenylthio-4-pentanolid (**7**), das mit Polyphosphorsäure (PPA) nicht zu einem 1-Benzothiepin-Derivat cyclisiert werden konnte.



Aus den Ketonen **5a, b, c** lassen sich auf unterschiedliche Weise substituierte 6,7,8,9-Tetrahydrodibenzo[b,f]thiepine herstellen. Bei diesen Herstellungsprozeduren muß darauf geachtet werden, daß die Temperatur möglichst niedrig gehalten wird, weil sonst unter Schwefel-Eliminierung Umlagerung zu Tetrahydrophenanthrenen erfolgt. Durch Methylierung mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Kalium-*t*-butoxid erhält man aus **5a** den Methylether **8**. Die Acylierung mit Acetanhydrid/4-Dimethylaminopyridin führt zum Acetat **9**, das nach 50 min Erwärmen auf 80°C vollständig in das Tetrahydrophenanthren **11** überging. Als Grignard-Reaktion addiert sich Phenylmagnesium-bromid an das Keton **5a** in üblicher Weise zu einem Phenylcarbinol, das in einem nachfolgenden Reaktionsschritt mit Trifluoroessigsäure bei 20°C zum phenyl-substituierten Tetrahydrodibenzo[b,f]thiepin **10** dehydratisiert wird.



Die Sulfid-Kontraktionen von Dibenzothiepin-Derivat **9** sowie auch von **8** und **10** zu 1,2,3,4-Tetrahydrophenanthren-Derivaten des Typs **11** lassen sich im <sup>1</sup>H-N.M.R.-Spektrum anhand der Verschiebung des Singulets bei  $\delta = 6.35$  ppm für das 10-H-Proton von **8, 9** und **10** verfolgen, das dann bei den Tetrahydrophenanthrenen des Typs **11** im breiten Multiplett der aromatischen Protonen (6.9–8.0 ppm) erscheint. Trotz ihrer geringen thermischen Stabilität liefern die 6,7,8,9-Tetrahydrodibenzo[b,f]thiepine **8, 9** und **10** einen deutlichen Molpeak M<sup>+</sup> im Massenspektrum, der nach dem Basis-Peak (M<sup>+</sup> – Schwefel) die stärkste Intensität besitzt.

### 4-Phenylthio-3-alkensäure-ester (Enthioether **3** und **6**); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von Thiophenol **1** (0.1 mol) und Ethyl-2-oxocyclohexanacetat (**2**; 18.5 g, 0.1 mol) [bzw. zur Synthese von **6**: Ethyl-levulinat (14.4 g, 0.1 mol)] in Benzol (200 ml) gibt man Phosphorylchlorid (5 ml). Das Gemisch wird 5 h unter Rückfluß gekocht und anschließend mit Wasser (3 × 100 ml) gewaschen. Das Benzol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert.

### 4-Phenylthio-3-alkensäuren (**4**) bzw. 4-Phenylthio-4-pentanolid (**7**); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung von Ethyl-ester **3** bzw. **6** (0.1 mol) in Ethanol (100 ml) wird bei 20°C mit einer Lösung von Natriumhydroxid (4.5 g, 0.1 mol) in Wasser (25 ml) versetzt und das Gemisch 12 h gerührt. Anschließend säuert man mit Salzsäure an, gießt das Gemisch in Wasser (300 ml) und extrahiert mit Dichloromethan (3 × 100 ml). Der Extrakt wird eingedampft und die Carbonsäure (**4a, b, c**) aus Petrolether umkristallisiert bzw. das Lacton **7** im Vakuum destilliert.

### 11-Oxo-6,7,8,9,10,11-hexahydrodibenzo[b,f]thiepine (**5**); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die Carbonsäure **4** (0.05 mol) wird mit Polyphosphorsäure (30 g) innig vermischt und das Gemisch 30 min auf 60°C erwärmt. Man läßt das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen, gießt es dann in Wasser (350 ml) und extrahiert mit Dichloromethan (3 × 100 ml). Der organische Extrakt wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine kurze (20 cm) Säule mit Kieselgel mit Chloroform als Solvens gereinigt (Tabelle).

### 10-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydrodibenzo[b,f]thiepin (**8**):

Das Keton **5a** (1 g, 4.3 mmol) wird mit Dimethylsulfat (1.26 g, 10 mmol) und Kalium-*t*-butoxid (1.12 g, 10 mmol) in absolutem Tetrahydro-

droluran (20 ml) 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann gießt man das Gemisch in Wasser (100 ml), extrahiert mit Dichloromethan (3 × 50 ml) und isoliert das Produkt mittels Säulen-Chromatographie an Kieselgel im System Benzol/Cyclohexan (1/1); Ausbeute: 730 mg (69%); gelbes Öl.

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>OS ber. C 74.36 H 5.83 S 13.21  
(244.3) gef. 74.22 5.89 13.09

M.S.:  $m/e = 244$  (M<sup>+</sup>).

#### 10-Acetoxy-6,7,8,9-tetrahydrodibenzo[*b,f*]thiepin (9):

Das Keton **5a** (2.3 g, 10 mmol) wird in Acetanhydrid (25 ml) mit Triethylamin (3 ml) und 4-Dimethylaminopyridin (100 mg, 0.78 mmol) 30 h bei 20°C gerührt. Nach dem Eingießen in Wasser (150 ml) extrahiert man mit Dichloromethan (3 × 50 ml) und engt die organische Phase im Vakuum bei maximal 30°C Badtemperatur ein. Überschüssiges Acetanhydrid wird an der Ölpumpe entfernt und der Rückstand mittels Säulen-Chromatographie an Kieselgel im System Benzol/Cyclohexan (1/1) gereinigt; Ausbeute: 1.7 g (63%); gelbes Öl.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S ber. C 70.57 H 5.92 S 11.75  
(272.3) gef. 70.70 5.81 11.59

M.S.:  $m/e = 272$  (M<sup>+</sup>).

#### 9-Acetoxy-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren (11):

Eine Lösung von 10-Acetoxy-6,7,8,9-tetrahydrodibenzo[*b,f*]thiepin (**9**; 1.0 g, 3.67 mmol) in Benzol (50 ml) wird 1 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird eingengt und an Kieselgel im System Benzol/Cyclohexan (1/1) chromatographiert; Ausbeute: 0.7 g (79%); F: 81°C (Lit.<sup>6</sup>, F: 80°C).

#### 10-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydrodibenzo[*b,f*]thiepin (10):

Zu einer Lösung von Phenylmagnesium-bromid [aus Brombenzol (6.4 g, 40 mmol) und Magnesium (1.0 g, 40 mmol) in Ether (50 ml)] gibt man unter Rühren eine Lösung des Ketons **5a** (4.6 g, 20 mmol) in Ether (15 ml) und erhitzt das Gemisch 30 min zum Rückfluß. Danach gießt man vorsichtig in Wasser (130 ml), gibt konzentrierte Ammoniumchlorid-Lösung zu (bis alle Magnesium-salze gelöst sind) und extrahiert mit Ether (2 × 100 ml). Der organische Extrakt wird im Vakuum bei 30°C eingengt und der Rückstand (das Carbinol) in Benzol (60 ml) aufgenommen. Man gibt Trifluoroessigsäure (5 ml) zu, rührt das Gemisch 2 h bei Raumtemperatur, wäscht es mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 × 50 ml) und engt es im Vakuum bei 30°C ein. Der halb feste Rückstand wird über eine kurze (20 cm) Säule mit Kieselgel im System Benzol/Cyclohexan (1/1) gereinigt; Ausbeute: 4.2 g (72%; F: 90–92°C).

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>S ber. C 82.73 H 6.25 S 11.02  
(290.3) gef. 82.50 6.34 10.84

M.S.:  $m/e = 290$  (M<sup>+</sup>).

Tabelle. Hergestellte Verbindungen 3–6

Produkt	Ausbeute [%]	F bzw. Kp/torr [°C]	Summenformel <sup>a</sup>	M.S. $m/e$ (M <sup>+</sup> )
<b>3a</b>	72	Kp: 150°/0.1	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> S (276.3)	276
<b>3b</b>	86	Kp: 155–158°/0.1	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> S (290.3)	290
<b>3c</b>	75	Kp: 160–165°/0.1	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClO <sub>2</sub> S (310.5)	310
<b>6</b>	51	Kp: 120°/0.3	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> S (236.3)	236
<b>4a</b>	77	F: 81°	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> S (248.3)	248
<b>4b</b>	76	F: 121°	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> S (262.3)	262
<b>4c</b>	69	F: 104°	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>2</sub> S (282.5)	382
<b>7</b>	65	Kp: 145°/0.3	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> S (208.3)	208
<b>5a</b>	81	F: 91°	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> OS (230.3)	230
<b>5b</b>	80	F: 65°	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> OS (244.3)	244
<b>5c</b>	84	F: 72°	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClOS (264.5)	264

<sup>a</sup> Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten gut überein: C, ±0.22; H, ±0.14; S, ±0.17. Ausnahme: **5b**: C, –0.62.

Diese Arbeit ist Herrn Professor Dr. Friedhelm Korte zum 60. Geburtstag gewidmet.

Eingang: 10. August 1983

\* Neue Anschrift: Zentralbereich Forschung und Entwicklung, Bayer AG, D-5090 Leverkusen.

<sup>1</sup> U. Kraatz, M. N. Samimi, F. Korte, *Synthesis* **1977**, 430.

<sup>2</sup> M. N. Samimi, U. Kraatz, F. Korte, *Heterocycles* **5**, 73 (1976).

<sup>3</sup> D. N. Reinhoudt, *Recueil, J. Royal Netherland Chem. Soc.* **101**, 277 (1982).

<sup>4</sup> W. Aschwanden, E. Kyburz, P. Schönholzer, *Helv. Chim. Acta* **59**, 1245 (1976).

<sup>5</sup> H. J. Kurth, U. Kraatz, F. Korte, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 430.

<sup>6</sup> E. N. Marvell, A. O. G. Geiszler, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1259 (1952).