

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 653–662 (1979)

Alkylierungs-, Arylierungs- und Acylierungsreaktionen von 4,5-Dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on und seinem Sulfon¹⁾

Horst Böhme* und Reinhard Malcherek

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität, Marbacher Weg 6, 355 Marburg/Lahn.
Eingegangen am 5. Oktober 1978.

4,5-Dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on (**1a**) und sein Sulfon **1b** werden nach Deprotonierung der C-H-aciden Methylengruppe in 2-Stellung mit Methyljodid, Ethyl-, n-Butyl- und Benzylbromid, mit 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol, mit Benzoylchlorid, Chlorameisensäuremethylester und Diethylcarbamoylchlorid, mit Chloressigsäureestern und Chloracetonitril sowie mit Chlormethoxymethan und 2-Dialkylaminoethylchloriden umgesetzt. Je nach dem verwendeten Elektrophil treten Mono- und Disubstitutionen am C-2 oder O-Substitutionen zu Enolethern ein.

Alkylation, Arylation and Acylation Reactions of 4,5-Dihydro-2H-3-benzothiepin-1-one and its Sulfone

After deprotonation of the CH acidic methylene group in position 2, 4,5-dihydro-2H-3-benzothiepin-1-one (**1a**) and its sulfone **1b** were reacted with methyl iodide, ethyl bromide, n-butyl bromide, benzyl bromide, 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene, benzoyl chloride, methyl chloroformate, diethylcarbamoyl chloride, esters of chloroacetic acid, chloroacetonitrile, chloromethoxymethane or 2-dialkylaminoethyl chloride. Depending on the nature of the electrophile, mono- or di-substitution at C-2 or O-substitution to yield enol ethers take place.

4,5-Dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on (**1a**) und sein Sulfon **1b**²⁾³⁾ sind durch eine C-H-acide Methylengruppe in 2-Stellung charakterisiert und bieten sich damit zur Umsetzung mit den verschiedensten Elektrophilen an. Zur Deprotonierung bedienten wir uns ganz überwiegend der Umsetzung mit Natriumhydrid in Dimethylformamid, gelegentlich auch der mit Butyllithium in Dioxan-Ether-Gemischen. Ausgehend von den so erhaltenen Anionen des Sulfids **1a** oder Sulfons **1b** ließen sich durch Umsetzung mit Methyljodid die erwarteten C-methylierten Derivate **1c** und **1d** darstellen. Setzte man bei der Deprotonierung von **1a** oder **1b** zwei Mol Natriumhydrid ein und gab anschließend 2 Mol Methyljodid hinzu, so waren die Disubstitutionsprodukte **2c** und **2d** zu isolieren. Es fiel aber auf, daß beim Umsetzen äquimolarer Mengen Sulfid **1a**, Natriumhydrid und Methyljodid die Monomethylverbindung **1c** nicht allein entstand; wie das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes auswies, fanden sich daneben das Disubstitutionsprodukt **2c** und die Ausgangssubstanz **1a**, die durch Destillation über eine Ringspaltkolonne auch voneinander zu trennen waren. Offenbar ist das Methinproton von **1c** so acide, daß in einer

Säure-Base-Reaktion das Sulfid **1a** aus seinem Anion zurückgebildet wird; das dabei entstehende Anion von **1c** setzt sich sodann mit Methylidiod zur Dimethylverbindung **2c** um.

Mit Benzylbromid als Elektrophil wird dieser Effekt durch den elektronenanziehenden Phenylsubstituenten noch deutlicher. Beim Einsatz äquimolarer Mengen Sulfid **1a**, Natriumhydrid und Benzylhalogenid entsteht allein das Disubstitutionsprodukt **2l**, und die Hälfte des Ausgangsmaterials **1a** wird unverändert zurückerhalten. Das Sulfon **1b** liefert hingegen unter den gleichen Bedingungen die Monobenzylverbindung **1m**.

Ethylbromid und das Anion des Sulfids **1a** bildeten ein öliges Alkylierungsprodukt, dessen ^1H -NMR-Spektrum auf ein Gemisch von C-Mono- und C-Disubstitutionsprodukt **1e** bzw. **2e** mit Enolether **3e** hinwies, das sich weder destillativ noch chromatographisch trennen ließ. Ein analog zusammengesetztes Gemisch erhielt man mit n-Butylbromid, doch waren hieraus die beiden C-Substitutionsprodukte **1g** und **2g** durch Chromatographie auf Kieselgel analysenrein zu isolieren. Ausgehend vom Anion des Sulfons **1b** wurden schließlich sowohl mit Ethyl- als auch mit n-Butylbromid allein die kristallinen Enolether **3f** bzw. **3h** erhalten, deren Strukturbeweis durch das Fehlen der Carbonylbande im IR und das scharfe Singulett des olefinischen Protons im ^1H -NMR-Spektrum zu erbringen war.

Ließen wir anschließend das Sulfid **1a** über sein Anion mit der äquivalenten Menge 1-Fluor-2,4-dinitro-benzol als Elektrophil reagieren, so entstand allein der Enolether **4a** mit dem Dinitrophenylrest am Sauerstoff. Analog wurde aus dem Sulfon **1b** der Enolether **4b** erhalten.

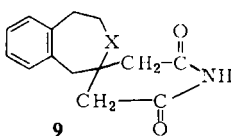
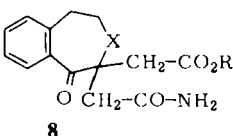
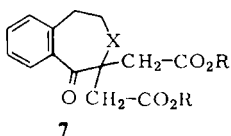
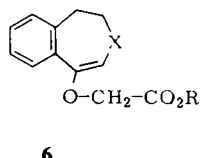
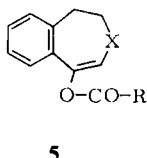
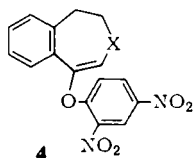
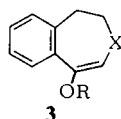
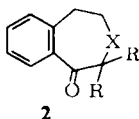
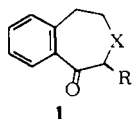
Mit Acylhalogeniden wie Benzoylchlorid, Chlorameisensäuremethylester oder Diethylcarbamoylchlorid wurden ebenfalls stets nur die O-acylierten Derivate **5i**, **5k**, **5n**, **5o**, **5p** und **5q** isoliert, gleichgültig ob man vom Sulfid **1a** oder dem Sulfon **1b** ausging.

Von Interesse waren auch Umsetzungen mit Chloressigsäurederivaten als Elektrophil. Setzten wir äquivalente Mengen Sulfid **1a**, Natriumhydrid und Chloressigsäuremethylester um, so erfolgten O- und C-Alkylierung nebeneinander. Das ^1H -NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes wies neben dem C-Disubstitutionsprodukt **7c** auf einen Gehalt von etwa 20 % Enolether **6c** hin, deren destillative Trennung aber auf Schwierigkeiten stieß; durch Methanolzusatz konnte jedoch **7c** in kristalliner Form aus dem Rohprodukt abgeschieden werden. Bei dem ausgehend von Chloressigsäureethylester erhaltenen, zusammengesetzten Gemisch ließen sich jedoch die beiden Komponenten **6e** und **7e** durch Destillation im Feinvakuum trennen. Aus dem Sulfon **1b** waren sowohl mit Chloressigsäuremethylester als auch -ethylester allein die kristallinen Enolether **6d** und **6f** zu isolieren.

Verseifte man die O-Substitutionsprodukte **6e** und **6f** mit ethanol. Kalilauge, so entstanden die kristallinen Carbonsäuren **6a** und **6b**. Das C-Disubstitutionsprodukt **7e** konnten wir mit Ammoniak in das Monocarbonamid **8e** überführen. Leider schlug der Versuch fehl, daraus analog der Glutarimidsynthese das 2,6-Piperidonderivat **9** zu gewinnen, das pharmazeutisches Interesse verdient hätte.

Chloracetonitril reagierte mit dem Sulfon **1b** allein zu dem kristallinen O-Substitutionsprodukt **3s**, während ausgehend vom Sulfid **1a** ein viskoses, nicht kristallisierendes

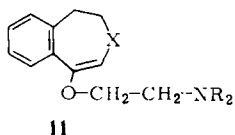
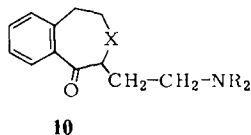
Gemisch von O- und C-alkyliertem Produkt entstand, aus dem nur der kristalline Enolether **3r** zu isolieren war. α -Haloether, die in ihrer hohen elektrophilen Reaktivität den Acylhalogeniden ähneln, bildeten wie diese sowohl mit dem Sulfid **1a** oder auch dem Sulfon **1b** ausschließlich O-Substitutionsprodukte. Mit Chlormethoxymethan entstanden beispielsweise die Enolether **3t** und **3u**.



	a	b	c	d	e	f	g	h	i	k	l	m	n	o
X	S	SO ₂	S	SO ₂	S	SO ₂	S	SO ₂	S	SO ₂	S	SO ₂	S	SO ₂
R	H		CH ₃		C ₂ H ₅		CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂		C ₆ H ₅		C ₆ H ₅ -CH ₂		CH ₃ O	

	p	q	r	s	t	u
X	S	SO ₂	S	SO ₂	S	SO ₂
R	(C ₂ H ₅) ₂ N		NC-CH ₂		CH ₃ OCH ₂	

Dialkylaminoethylgruppen schließlich werden bei pharmazeutischen Synthesen häufig eingeführt, um Abkömmlinge mit günstigen Löslichkeitseigenschaften zu erhalten. Setzten wir zu diesem Zweck äquimolare Mengen Sulfid **1a**, Natriumamid und 2-Chlorethyl-dimethylamin um, so erhielten wir das im Feinvakuum destillierbare C-Substitutionsprodukt **10a**, mit 2-Chlorethylmorpholin das nicht unzersetzt zu destillierende **10b**, das in das kristalline Hydrochlorid übergeführt wurde. Aus dem Sulfon **1b** und 2-Chlorethyl-morpholin entstand hingegen durch O-Substitution der kristalline Enolether **11c**.



a: X = S; R = CH₃

b: X = S; R₂ =

c: X = SO₂; R₂ =

2-(β -Morpholinoethylen)-4,5-dihydro-3-benzothiepin-1-2*H*-on-hydrochlorid (**10b**) erwies sich als unwirksam bei der Prüfung auf analgetische, diuretische, broncholytische, blutzuckersenkende, β -adrenerge Wirkung sowie Beeinflussung des Cardiazol- und Elektrokrampfes, der Tetrabenazin-Ptoxis, der Hexobarbitalnarkose und der motorischen Aktivität.

Der Hoechst AG danken wir für die Förderung unserer Arbeiten und die Durchführung pharmakologischer Prüfungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die praktische Durchführung der Alkylierungs-, Arylierungs- und Acylierungsreaktionen erfolgte in der Weise, daß Lösungen von 20 mmol Sulfid **1a** oder Sulfon **1b** in 80 ml absol. Dimethylformamid im Eisbad abgekühlt und unter Rühren mit 0,6 g einer 80proz. Natriumhydridsuspension versetzt wurden, deren Paraffinanteil zuvor durch Waschen mit Petrolether entfernt worden war. Zu dem unter Gasentwicklung sich gelb färbenden Gemisch tropfte man nach 15 min langsam 20 mmol des frisch destillierten Elektrophils, wobei sich die Lösung entfärbte. Man rührte noch 2 h bei Raumtemp. und goß dann in 200 ml Eiswasser. Mit Methylenchlorid wurde extrahiert und diese Lösung nach mehrmaligem Waschen mit Wasser über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Vorteilhaft war bei diesem Verfahren, daß man im homogenen System arbeitete. Verwendete man zur Deprotonierung von **1a** oder **1b** Butyllithium im Dioxan-Ether-Gemisch, so schied sich ein weißer Niederschlag aus, und die Umsetzung mit dem Elektrophil mußte im heterogenen System unter lebhaftem Rühren durchgeführt werden. Man ließ dann absetzen, trennte über eine Fritte und wusch das Ungelöste mehrfach mit Chloroform. Die organischen Phasen wurden vereinigt und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeengt.

Physikalische Eigenschaften, Analysenergebnisse und Ausbeuten der Reaktionsprodukte vgl. Tab. 1.

1-Carboxymethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (**6a**)

Man erhitzte ein Gemisch von 2,0 g Kaliumhydroxid in 12,5 ml Wasser und 2,64 g **6e** in 25 ml Ethanol 6 h im siedenden Wasserbad, wobei allmählich Rotfärbung eintrat. Man engte dann i. Vak. ein, nahm den Rückstand in Wasser auf und schüttelte mit Methylenchlorid aus, bis die wässrige Lösung nahezu farblos war. Dann säuerte man mit Salzsäure an, extrahierte mit Chloroform, trocknete über Natriumsulfat und engte ein. Die analoge Carbonsäure **6b** wurde in gleicher Weise aus **6f** dargestellt; hier war keine Verfärbung während des Erhitzens wahrzunehmen. Daten vgl. Tab. 1.

2-Ethoxycarbonylmethylen-2-carbamoylmethylen-4,5-dihydro-2*H*-3-benzothiepin-1-on (**8e**)

2,0 g **7e** wurden in möglichst wenig Ethanol gelöst und nach Zugabe von 10 ml 30proz. Ammoniak 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der nach dem Einengen hinterbleibende, schmierige, grüne Rückstand

Tab. 1: Eigenschaften der Alkylierungs-, Arylierungs- und Acylierungsprodukte von 4,5-Dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on (**1a**) und seinem Sulfon **1b**

Nr.	Name	% Ausb.	Schmp. ° Sdp. °/ Torr	Summenformel (Molmasse)	Analys. C H N S	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (ppm)
1c	2-Methyl-4,5-dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on	22	120 130 (0,03)	C ₁₁ H ₁₂ OS (192,3)	Ber. 68,7 6,29 Gef. 68,8 6,45	16,7 (Film) 1672 (CO) 16,7	CCl ₄ : 1,43 (d; CH ₃), 2,3–3,4 (m; CH ₂ -CH ₂), 3,73 (q; CH), 6,9–7,6 (m; 3 arom. H), 7,7–8,1 (m; 1 arom. H)
1d	2-Methyl-4,5-dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxid	25	117–118 (Ethanol)	C ₁₁ H ₁₂ O ₃ S (224,3)	Ber. 58,9 5,39 Gef. 58,8 5,42	14,3 (KBr) 1680 (CO) 14,2 1325, 1105 (SO ₂)	CDCl ₃ : 1,53 (d; CH ₃), 3,2–3,7 (m; CH ₂ -CH ₂), 4,65 (q; CH), 7,1–7,7 (m; 4 arom. H)
1g	2-n-Butyl-4,5-dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on	13	130–140 (0,02)	C ₁₄ H ₁₈ OS (234,4)	Ber. 71,7 7,74 Gef. 71,7 7,79	13,7 (Film) 1670 (CO) 13,5	CDCl ₃ : 0,7–2,4 (m; C ₄ H ₉), 2,6–3,8 (m; CH + CH ₂ CH ₂), 6,0 7,5 (m; 3 arom. H), 7,6 7,9 (m; 1 arom. H)
1m	2-Benzyl-4,5-dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxid	54	151 (Ethanol)	C ₁₇ H ₁₆ O ₃ S (300,4)	Ber. 68,0 5,37 Gef. 67,8 5,39	10,7 (KBr) 1695 (CO) 10,5 1320, 1125 (SO ₂)	CDCl ₃ : 3,3–3,9 (m; CH ₂ -CH ₂ + CH ₂ (AB)), 4,9 (X, CH), 7,1–7,7 (m, 9 arom. H)
2c	2,2-Dimethyl-4,5-dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on	36	140–150 (0,02)*	C ₁₂ H ₁₄ OS (206,3)	Ber. 69,9 6,84 Gef. 69,8 6,94	15,5 (Film) 1685 (CO) 15,6	CDCl ₃ : 1,40 (s; CH ₃), 2,7 3,3 (m; CH ₂ -CH ₂), 6,9–7,5 (m; 3 arom. H)
2d	2,2-Dimethyl-4,5-dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxid	22	123 (Ethanol)	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ S (238,3)	Ber. 60,5 5,92 Gef. 60,4 5,88	13,5 (KBr) 1685 (CO) 13,4 1320, 1110 (SO ₂)	CDCl ₃ : 1,60 (s; CH ₃), 3,43 (bs; CH ₂ -CH ₂), 7,0–7,5 (m; 4 arom. H)
2g	2,2-Di-n-butyl-4,5-dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on	9	130–140 (0,02)	C ₁₈ H ₂₆ OS (290,5)	Ber. 74,4 9,02 Gef. 74,6 9,09	11,0 (Film) 1675 (CO) 10,9	CDCl ₃ : 0,6 2,1 (m; C ₄ H ₉) 2,6 3,0 (AA'; CH ₂ -CH ₂), 3,0 3,4 (BB'), 6,8 7,6 (m; 4 arom. H)
2l	2,2-Dibenzyl-4,5-dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on	84	102 (Ethanol)	C ₂₄ H ₂₂ OS (358,5)	Ber. 80,4 6,18 Gef. 80,4 6,21	8,9 (KBr) 1673 (CO) 9,0	CDCl ₃ : 2,8 (bs; CH ₂ -CH ₂), 3,00, 3,33 (AB; CH ₂), 6,7–7,5 (m; 14 arom. H)

Fortsetzung zu Tab. 1

Nr.	Name	% Ausb.	Schmp. ° Sdp. °/ Torr	Summenformel (Molmasse)	Analys C H N S	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (ppm)
3f	1-Ethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid	52	186 (Ethanol)	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ S (238,3)	Ber. 60,5 5,92 Gef. 60,5 5,91	13,5 (KBr) 1612 (C=C) 13,4 1273, 1100 (SO ₂)	CDCl ₃ : 1,43 (t, CH ₃), 3,0–3,4 (AA'; CH ₂ -CH ₂), 3,6 4,0 (BB'), 4,15 (q, CH ₂), 5,83 (s; CH), 7,2–7,8 (m; 4 aromat. H)
3h	1-n-Butoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid	54	136 (Ethanol)	C ₁₄ H ₁₈ O ₃ S (266,4)	Ber. 63,1 6,81 Gef. 63,1 6,83	12,0 (KBr) 1615 (C=C) 12,2 1273, 1102 (SO ₂)	CDCl ₃ : 0,7 2,1 (m; C ₄ H ₉), 3,0–3,4 (AA'; CH ₂ -CH ₂), 3,5–4,2 (BB'), 5,82 (s, CH); 7,1–7,7 (m; 4 aromat. H)
4a	1-(2,4-Dinitrophenoxy)-4,5-dihydro-3-benzothiepin	19	157** (Ligroin)	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₅ S (344,3)	Ber. 55,8 3,51 8,1 Gef. 55,7 3,50 7,9 9,4	9,3 (KBr) 1610 (C=C) 1535, 1345 (NO ₂)	CDCl ₃ : 3,4 (bs; CH ₂ -CH ₂), 6,50 (s; CH), 7,0–7,7 (m; 4 aromat. H), 8,2 8,5 (AB; 2 aromat. H), 8,83 (d; 1 aromat. H)
4b	1-(2,4-Dinitrophenoxy)-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid	28	236** (Zers.) (Essigester)	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₇ S (376,3)	Ber. 51,2 3,21 7,4 Gef. 51,1 3,36 7,1 8,5	8,5 (KBr) 1615 (C=C) 1535, 1350 (NO ₂), 1300, 1120 (SO ₂)	CDCl ₃ : 3,2–3,5 (AA'); CH ₂ -CH ₂ , 3,6–3,9 (BB'), 6,3 (s, CH), 7,3 (m; 5 aromat. H), 8,6–9,1 (m; 2 aromat. H)
5i	1-Benzoyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin	45	112 (Ethanol)	C ₁₇ H ₁₄ O ₂ S (282,4)	Ber. 72,3 5,00 Gef. 72,0 5,14	11,4 (KBr) 1735 (C=O) 11,4	CDCl ₃ : 3,4 (bs; CH ₂ -CH ₂), 6,45 (s; CH), 6,7–7,8 (m; 8 aromat. H), 8,1 8,4 (m; 1 aromat. H)
5k	1-Benzoyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid	34	185 (Ethanol)	C ₁₇ H ₁₄ O ₄ S (314,4)	Ber. 64,9 4,49 Gef. 64,9 4,40	10,2 (KBr) 1740 (C=O), 10,2 1635 (C=C), 1295, 1105 (SO ₂)	CDCl ₃ : 3,3–4,0 (m; CH ₂ -CH ₂), 6,72 (s; CH), 7,2–7,7 (m; 8 aromat. H), 8,0–8,3 (m; 1 aro- mat. H)
5n	1-Methoxycarbonyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin	32	61*** (Methanol)	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ S (236,3)	Ber. 61,0 5,12 Gef. 61,2 5,24	13,6 (KBr) 1760 (C=O) 13,4 1295, 1105 (SO ₂)	CDCl ₃ : 3,0 3,5 (m; CH ₂ -CH ₂), 3,78 (s; CH ₃), 6,38 (s; CH), 7,0–7,5 (m; 4 aromat. H)

5o	1-Methoxycarbonyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid	57	157 ⁺ (Ethanol)	$C_{12}H_{12}O_5S$ (268,3)	Ber. 53,7 Gef. 53,7	4,50 4,50	12,0 11,9	(KBr) 1760 (CO), 1635 (C=C), 1310, 1110 (SO ₂)	(CD ₃) ₂ SO: 3,1–4,1 (m); CH ₂ -CH ₂ , 3,82 (s; CH ₃), 6,80 (s; CH), 7,1–7,6 (m; 3 arom. H), 7,8–8,0 (m; 1 arom. H)
5p	1-Diethylcarbamoxyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin	37	43 (Ethanol) 136 (0,03)	$C_{15}H_{19}NO_2S$ (277,4)	Ber. 64,9 Gef. 64,8	6,90 6,91	5,1 5,1	(KBr) 1710 (CO)	CCl ₄ : 0,9–1,4 (2t; CH ₃), 3,0–3,6 (m; CH ₂ -CH ₂ + CH ₂), 6,13 (s; CH), 7,0–7,4 (m; 4 arom. H)
5q	1-Diethylcarbamoxyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid	23	117 ⁺⁺ (Ethanol)	$C_{15}H_{19}NO_4S$ (309,4)	Ber. 58,2 Gef. 58,2	6,19 6,20	4,5 4,5	(KBr) 1715 (CO), 1380, 1110 (SO ₂)	CDCl ₃ : 0,9 1,5 (2t; CH ₃), 3,1 3,9 (m; CH ₂ -CH ₂ + CH ₂), 6,63 (s; CH), 7,3–7,5 (m; 4 arom. H)
6a	1-Carboxymethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin	47	130 (Wasser)	$C_{12}H_{12}O_3S$ (236,3)	Ber. 61,0 Gef. 60,8	5,12 5,03	13,6 13,8	(KBr) 1725 (CO), 1625 (C=C)	(CD ₃) ₂ CO: 2,7–3,5 (m; CH ₂ -CH ₂), 4,68 (s; CH ₂), 5,58 (s; CH), 7,2–7,8 (m; 4 arom. H), 9,4 (bs, OH)
6b	1-Carboxymethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid	45	196 (Wasser)	$C_{12}H_{12}O_5S$ (268,3)	Ber. 53,7 Gef. 53,8	4,50 4,59	11,9 12,0	(KBr) 1720 (CO), 1610 (C=C), 1290, 1110 (SO ₂)	(CD ₃) ₂ SO: 2,9–3,8 (m; CH ₂ -CH ₂), 4,78 (s; CH ₂), 6,13 (s; CH), 7,5 (bs; 4 arom. H)
6d	1-Methoxycarbonylmethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid	62	151 (Methanol)	$C_{13}H_{14}O_5S$ (282,3)	Ber. 55,3 Gef. 55,3	5,00 4,88	11,4 11,3	(KBr) 1720 (CO), 1620 (C=C), 1340, 1103 (SO ₂)	CDCl ₃ : 3,1–3,5 (AA' CH ₂ -CH ₂), 3,5–3,9 (BB'), 3,86 (s; CH ₃), 4,70 (s; CH ₂), 5,83 (s; CH), 7,2–7,8 (m; 4 arom. H)
6e	1-Ethoxycarbonylmethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin	22	118–120 ⁺ (0,05)	$C_{14}H_{16}O_3S$ (264,3)	Ber. 63,6 Gef. 63,9	6,10 6,12	12,1 11,7	(Film) 1740 (CO)	CCl ₄ : 1,28 (t; CH ₃), 2,7–3,5 (m; CH ₂ -CH ₂), 4,21 (q; CH ₂), 4,45 (s; CH ₂), 5,35 (s; CH), 7,0–7,6 (m; 4 arom. H)
6f	1-Ethoxycarbonylmethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid	52	148–150 (Ethanol)	$C_{14}H_{16}O_5S$ (296,3)	Ber. 56,7 Gef. 56,8	5,44 5,41	10,8 10,9	(KBr) 1760 (CO), 1310, 1115 (SO ₂)	CDCl ₃ : 1,30 (t; CH ₃), 3,0–3,3 (AA'; CH ₂ -CH ₂), 3,5–3,9 (BB'), 4,27 (q; CH ₂), 4,62 (s; CH ₂), 5,77 (s; CH), 7,1–7,7 (m; 4 arom. H)

Fortsetzung zu Tab. 1

Nr.	Name	% Ausb.	Schmp. ° Sdp. °/ Torr	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N S	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (ppm)
7c	2,2-Bis-methoxycarbonyl-methylen-4,5-dihydro-3-benzothiepin-1-2H-on	31	89 90 (Methanol)	C ₁₆ H ₁₈ O ₄ S (322,4)	Ber. 59,6 5,63 Gef. 59,7 5,60	9,9 (KBr) 1740 (CO) 10,1	C ₆ D ₆ : 2,7–3,0 (AA'); CH ₂ -CH ₂ , 3,1 4,3 (BB'), 3,25, 3,45 (2s; CH ₃), 3,90, 4,03 (2s; CH ₂), 6,9–7,4 (m; 4 arom. H)
7e	2,2-Bis-ethoxycarbonyl-methylen-4,5-dihydro-3-benzothiepin-1-2H-on	19	145–150 (0,05)	C ₁₈ H ₂₂ O ₄ S (350,4)	Ber. 61,7 6,33 Gef. 61,6 6,33	9,2 (Film) 1780 (CO) 9,7	CCl ₄ : 1,1 1,5 (m; 2 CH ₃), 2,6 3,5 (m; CH ₂ -CH ₂ + 2 CH ₂), 3,9–4,4 (m; 2 CH ₂), 7,0 7,6 (m; 4 arom. H)
8e	2-Ethoxycarbonylmethylen-2-carbamoylmethylen-4,5-dihydro-3-benzothiepin-1-2H-on	51	118 (Wasser)	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ S (321,4)	Ber. 59,8 5,95 Gef. 59,7 5,84	4,4 10,0 (KBr) 3400, 3280, 3200 (NH ₂), 1720, 1620 (CO)	CDCl ₃ : 1,32 (t; CH ₃), 2,8–3,1 (AA'); CH ₂ -CH ₂ , 3,3–3,6 (BB'), 3,62, 4,17 (2s; CH ₂), 4,36 (q; CH ₂), 6,2, 7,0 (2bs; NH ₂), 7,2–7,7 (m; 4 arom. H)
3r	1-Cyanomethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin	22	111 (Ether)	C ₁₂ H ₁₁ NOS (217,3)	Ber. 66,3 5,10 Gef. 66,4 5,12	6,5 14,8 (KBr) 2230 (CN) 1660 (C=C)	CDCl ₃ : 2,7 (bs; CH ₂ -CH ₂), 4,63 (s; CH ₂), 5,87 (s; CH), 7,1–7,6 (m; 4 arom. H)
3s	1-Cyanomethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid	42	187–188 (Ethanol) ⁺	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃ S (249,3)	Ber. 57,8 4,44 Gef. 57,7 4,46	5,6 12,9 (KBr) 1620 (C=C) 1308, 1110 (SO ₂)	CD ₃ CN: 3,0–3,4 (AA'); CH ₂ -CH ₂ , 3,6–3,9 (BB'), 4,92 (s; CH ₂), 7,5 (bs; 4 arom. H)
3t	1-Methoxymethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin	56	130/0,02 (222,3)	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ S (222,3)	Ber. 64,8 6,34 Gef. 64,9 6,35	14,4 (Film) 1615 (C=C) 14,3	CDCl ₃ : 2,7–3,5 (m; CH ₂ -CH ₂), 3,43 (s; CH ₃), 4,98 (s; CH ₂), 5,78 (s; CH), 7,0–7,6 (m; 4 arom. H)
3u	1-Methoxymethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid	42	142 143 (Ethanol)	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ S (254,3)	Ber. 56,7 5,55 Gef. 56,6 5,73	12,6 (KBr) 1615 (C=C), 1335, 1110 (SO ₂)	(CD ₃) ₂ SO: 3,1–3,5 (AA'); CH ₂ -CH ₂ , 3,62 (s; CH ₃), 3,7–4,0 (BB'), 5,65 (s; CH ₂), 6,35 (s; CH), 7,7 (bs; 4 arom. H)

10a	2-(β -Dimethylaminoethylen)- 4,5-dihydro-3-benzothiepin- 1-2H-on	42	130/0,02	$C_{16}H_{19}NOS$ (249,4)	Ber. 64,8 Gef. 64,7	7,68 7,97	5,6 5,8	12,9 12,6	(Film) 1680 (CO)	CCl_4 : 2,15 (s; CH_3), 2,0-3,1 (m); 2 CH_2-CH_2 , 3,83 (t; CH), 7,0-7,6 (m; 3 arom. H), 7,7-7,9 (m; 1 arom. H)
10b	2-(β -Morpholinoethylen)- 4,5-dihydro-3-benzothiepin- 1-2H-on-hydrochlorid	27	202 (Zers.) (Ethanol) +++)	$C_{16}H_{22}ClNO_2S$ (327,9)	Ber. 58,4 Gef. 58,7	6,76 6,87	4,3 4,3	9,8 9,9	(KBr) 2450 (NH^+) 1665 (CO)	$(CD_3)_2SO$: 2,7-3,7 (m; 2 $CH_2-CH_2 + N(CH_2)_2$, 3,7-4,1 (m; O(CH_2) ₂), 4,37 (t; CH), 7,2-7,7 (m; 3 arom. H), 7,8-8,0 (m; 1 arom. H), 11,6 (bs, NH)
11c	1-(β -Morpholinoethoxy)-4,5- dihydro-3-benzothiepin-3,3- dioxid	42	170-171 (Ethanol)	$C_{16}H_{21}NO_4S$ (323,4)	Ber. 59,4 Gef. 59,2	6,54 6,45	4,3 4,4	9,9 10,1	(KBr) 1610 (C=C) 1330, 1108 (SO_2)	$CDCl_3$: 2,4-2,7 (m; N(CH_2) ₂), 2,80 (t; NCH ₂), 3,0-3,3 (AA'), CH_2-CH_2 , 3,5-3,9 (m; BB' + O(CH_2) ₂), 4,10 (t; OCH ₂), 5,33 (s; CH), 7,2-7,6 (m; 4 arom. H)

s) Destillation über Ringspaltkolonne

**) Gelbe Kristalle

***) Gereinigt durch PSC (Kieselgel PF_{254} , Merck, Methylchlorid/Cyclohexan 8+2)

+) Anion mit Lithiumbutyl dargestellt

++) Nicht umgesetztes **1b** durch Behandeln mit 6N-NaOH entfernt

+++*) Ber.: Cl 10,8, Gef.: Cl 11,0

wurde in Ethanol aufgenommen und portionsweise mit Wasser versetzt, bis keine weitere Abscheidung von Kristallen mehr zu beobachten war. Daten vgl. Tab. 1.

2-Dialkylaminoethylierungen

20 mmol **1a** oder **1b**, 20 mmol Natriumamid und 20 mmol 2-Chlorethyl-dialkylamin wurden in 80 ml absol. Toluol miteinander verrührt und allmählich auf 40–50° erwärmt sowie anschließend noch 4 h auf 100°. Nach dem Erkalten versetzte man mit 100 ml Wasser und trennte die Toluolphase ab, die anschließend mit 100 ml 2N HCl ausgeschüttelt wurde. Die salzsaure Phase wurde nach dem Alkalisieren ausgeethert. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde bei **10a** destilliert, bei **10b** ins Hydrochlorid übergeführt, bei **10c** erstarrte er kristallin. Daten vgl. Tab. 1.

Literatur

2. Mitt. über Untersuchungen in der 3-Benzothiepin-Reihe. 1. Mitt.: H. Böhme und R. Malcherek, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 648 (1979).
- J. v. Braun und K. Weissbach, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 62, 2416 (1929).
- W.E. Truce und F.J. Lotspeich, J. Am. Chem. Soc. 78, 848 (1956).

[Ph 43]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 662–669 (1979)

Synthese und Eigenschaften von 1- und 10-Amino-11H-5,6-dihydro-dibenz[b,e]azepin-6,11-dionen

Fritz Eiden* und Manfred Dürr

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität; Sophienstraße 10,
8000 München 2

Eingegangen am 9. Oktober 1978

Für das bei der Schmidt-Reaktion von 1-Amino-anthrachinon (**2**) entstehende Gemisch der Dihydro-dibenz[b,e]azepin-dione **1** und **3** wird eine präparative Trennmethode angegeben. **1** und **3** sowie die daraus gebildeten Enamine **14a**, **14b** und **19** lassen sich zu den Alkoholen **7b**, **11**, **17a** und **17b** reduzieren, die in die Lactone **9a** und **9c**, **12** und **16a** sowie das Oxazin-Derivat **18** übergeführt werden können.