Heterocyclische Siebenring-Verbindungen, XXIII [1] Synthese und Thermolyseverhalten von 2-Methyl-4-phenyl-1-benzothiepinen

Heterocyclic Seven-Membered Ring Compounds, XXIII [1]

Synthesis and Thermolytic Behaviour of 2-Methyl-4-phenyl-1-benzothiepins

Hans Hofmann* und Rainer Heidrich

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg,
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

Z. Naturforsch. **34b**, 1145–1148 (1979); eingegangen am 12. April 1979

2-Methyl-4-phenyl-1-benzothiepins, 1-Methyl-3-phenyl-naphthalenes

The anions derived from the seven-membered 2-methyl-diketone (**3**) and the enolether (**4**) were alkylated resp. acylated to the 2-methyl-4-phenyl-1-benzothiepins (**6**), (**7**) resp. (**8**). Compound **4** could also be obtained by C-methylation of the enolether (**2**). The thermal decomposition of the 2-methyl-4-phenyl-1-benzothiepins yielded exclusively sulphur and the corresponding 1-methyl-3-phenyl-naphthalenes (**9**), (**10**) resp. (**11**).

Die 1-Benzothiepine **A** sind alle thermisch verhältnismäßig instabil. Beim Erhitzen verlieren sie in den meisten Fällen Schwefel und liefern die gleichartig substituierten Naphthaline **C** [2–7]. Nur in Ausnahmefällen verbleibt der Schwefel am Ringssystem und man erhält bei der Thermolyse das Naphthalinthiol **D** [8, 9]. Für die beiden Reaktionswege kann man als gemeinsame Zwischenstufe ein Naphthalinepisulfid **B** in Betracht ziehen, das analog

zur 1-Benzoxepin-Naphthol-Umlagerung [10, 11] im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktionsfolge aus **A** entsteht und nach a oder b weiterreagiert. Aus den bisher vorliegenden Experimenten lassen sich jedoch weder die Existenz eines **B** beweisen noch Argumente für die alternative Bildung von **C** oder **D** aus **B** ableiten bzw. Vorhersagen über die Reaktionsrichtung treffen [12]. Da bei den analogen 1-Benzoxepinen die Thermolyse nur auf dem Weg b zu den entsprechenden Naphtholen erfolgt sowie im Falle der 2-Methyl-Verbindungen langsamer abläuft [13] und auf der Stufe eines Benzocyclohexadiens stehen bleibt [11], lag es nahe, auch bei den

1-Benzothiepinen den Einfluß einer 2-Methylgruppe auf den Thermolyseablauf zu untersuchen [14].

Zur Darstellung der 2-Methyl-1-benzothiepine auf unserem Syntheseweg [10, 15] kann man von dem 2-Methyl-Epoxyketon (**1**) ausgehen und durch Ring-erweiterung zum 2-Methyl-Siebenringdiketon (**3**) gelangen, von dem aus die gewünschten Verbindungen nach dem Schema **3** → **6**, **3** → **4** → **7** bzw. **8** gut

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. Hans Hofmann.
0340-5087/79/0800-1145/\$ 01.00/0

zugänglich sind. Alternativ dazu kann man die 2-Methylgruppe auch nachträglich einführen, z. B. durch selektive C-Methylierung des Mono-enoleters $2 \rightarrow 4$; als Nebenprodukt erhält man hier allerdings das nicht mehr verwertbare **5**.

Das auf dem erstgenannten Weg durch Eintragen von **1** [15] in konz. Schwefelsäure bequem zugängliche **3** wurde nach Chromatographie an Kieselgel als gut kristallisierende, bei Raumtemperatur einige Tage haltbare Substanz erhalten, deren IR-Spektrum wie bei den analogen Diketonen [15] die zwei zu erwartenden Carbonylbanden aufweist und keine Hinweise auf ein Enol enthält. Dem ^1H -NMR-Spektrum zufolge besteht **3** jedoch aus dem Gemisch der *cis/trans*-Isomeren mit etwa 70% *cis*-Anteil. Die selektive Enolmethylierung $3 \rightarrow 4$ geschah mit Diazomethan in Ether. Für die C-Methylierung $2 \rightarrow 4$ wurde das Anion von **2** mit Methyljodid in das chromatographisch gut trennbare Gemisch von **4** und **5** übergeführt. Die Darstellung von **4** aus dem bekannten **2** [4] beweist gleichzeitig die 5-Methoxy-Struktur von **4**.

Das 1-Benzothiepin (**6**) wurde in einem Schritt durch Enolacetylierung von **2** mit Acetanhydrid/Triethylamin und 4-Dimethylaminopyridin [16] gewonnen und ist thermisch verhältnismäßig instabil. Beweisend für seine Struktur sind neben den analytischen Daten die Carbonylbande der Enolester bei 1762 cm^{-1} und die Singulets der Acetoxygruppen sowie der Methylgruppe bei $\delta = 1,69, 1,82$ und $2,02\text{ ppm}$. Im Massenspektrum beobachtet man zwei Fragmentierungswege des Moleküls, wobei einmal zuerst Schwefel abgespalten wird; auf dem anderen dagegen werden zuerst die beiden Acetatgruppen nacheinander eliminiert und dann erst der Schwefel unter Ausbildung des Basispeaks bei $m/e = 250$.

Die analog durchgeführte Enolacetylierung von **4** lieferte in glatter Reaktion **7**. Dessen ^1H -NMR-Spektrum weist die zu erwartenden Singulets bei $\delta = 1,65, 2,00$ bzw. $3,25\text{ ppm}$ auf; die Carbonylbande des Enolacetats findet man bei 1762 cm^{-1} und im Massenspektrum beobachtet man wieder die beiden alternativen Fragmentierungen des Moleküls.

Die Darstellung von **8** geschah durch Alkylieren des Enolat-Anions von **4** mit Fluorsulfonsäuremethylester bei -100°C . Beweisend für die Struktur **8** sind die Singulets im ^1H -NMR-Spektrum bei $\delta = 2,08, 3,10$ bzw. $3,22\text{ ppm}$ und die Schwefeleliminierung aus dem Molekül zum Fragmention

mit $m/e = 278$ (100%), von dem aus die weitere Fragmentierung völlig gleichartig wie die von Verbindung **11** weiterverläuft. Das UV-Spektrum von **8** entspricht dem der anderen 4-Phenyl-1-benzothiepine [17], wobei die beiden langwelligen Maxima bei 270 und 305 nm nur als Schultern ausgebildet sind, aber mit sehr kleiner Extinktion bis an den sichtbaren Bereich heranreichen.

Bei der Thermolyse der 2-Methyl-1-benzothiepine (**6**), (**7**) bzw. (**8**) konnte unabhängig von der Wahl des Lösungsmittels (Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Toluol) nur der Reaktionsweg a, also Eliminierung von Schwefel und Bildung der Naphthaline (**9**), (**10**) bzw. (**11**) beobachtet werden. Deren Struktur wird durch die analytischen und spektroskopischen Daten eindeutig abgesichert.

Damit wird klargestellt, daß in der 1-Benzothiepin-Reihe anders als bei den analogen 1-Benzoxepinen die Substitution des 2-H durch eine Methylgruppe keinen wesentlichen Einfluß auf die Reaktionsrichtung nimmt mit der Einschränkung, daß nunmehr auch die Dimethoxyverbindung (**8**) nur noch auf dem Weg a abreagiert. Ein vorläufiger Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten hat weiterhin ergeben, daß die 2-Methyl-1-benzothiepine nicht wie bei den Sauerstoff-Verbindungen stabiler [13], sondern instabiler als die vergleichbaren 1-Benzothiepine ohne diese 2-Methylgruppe sind [18]. Das ist ungewöhnlich, da man in anderen Fällen der „Hetero-cycloheptatrien/Norcaradien“-Valenzisomerisierung stets eine Behinderung durch Substituenten am C-2 (bzw. benachbart zum Heteroatom) festgestellt hat [19]. Man könnte daher vermuten, daß die Schwefeleliminierung aus A nicht über ein B als Zwischenstufe verläuft, sondern daß die Reaktion direkt von A nach C und Schwefel geht, eventuell mit einem „B-artigen“ Übergangszustand.

Experimenteller Teil

IR: Beckman Acculab 1 bzw. 3, KBr. UV: Leitz-Unicam SP 800, *n*-Heptan (Uvasol). ^1H -NMR: Jeol C 60 HL, CDCl_3 , TMS als innerer Standard, δ in ppm. MS: Varian MAT CH-4 B. Schmelzpunkte: Bock „Monoskop“ VS, unkorrigiert. DC: Woelm Alufolie Kieselgel F 254/366. Säulenchromatographie: Silica-Woelm 100-200, aktiv.

2-Methyl-3,5-dioxo-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzothiepin (**3**)

Bei -3°C wurden 4,0 g (14,2 mmol) feingepulvertes **1** [15] in 100 ml konz. Schwefelsäure einge-

rührt und die Lösung noch *ca.* 15 min bei dieser Temperatur gehalten. Anschließend wurde auf Eis gegossen, mit Ether extrahiert, neutral gewaschen, i. Vak. eingedampft und das zurückbleibende Öl (3,6 g) mit Methanol kristallisiert zu 1,5 g (37%) **3** mit Schmp. 80–83 °C. IR: 1675, 1725 cm⁻¹. ¹H-NMR [20]: *cis*-**3**: CH₃ d δ = 1,48 (*J* = 7 Hz); 2-H q 3,56 (*J* = 7 Hz); 4-H s 6,27. *trans*-**3**: CH₃ d 1,45 (*J* = 7 Hz); 2-H q 3,84 (*J* = 7 Hz); 4-H s 6,24. MS: *m/e* = 282 (M⁺, 69%); 226 (42%); 164 (71%); 136 (100%).

C₁₇H₁₄O₂S (282,4)
Ber. C 72,31 H 4,99,
Gef. C 72,43 H 5,24.

5-Methoxy-2-methyl-3-oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-1-benzothiepin (4)

a) Aus **3**: Zu einer Lösung von 20,0 g (71 mmol) **3** in 400 ml Dichlormethan gab man unter Eiskühlung portionsweise eine aus 25 g Nitrosomethylharnstoff und 600 ml Ether bereitete Diazomethanlösung und hielt den Ansatz danach 12 h bei Raumtemp. Nach dem Abdampfen des Ethers wurde der Rückstand mit Methanol kristallisiert zu 13,6 g (67%) **4** mit Schmp. 108 °C.

b) Aus **2**: Zu einer Lösung von 0,45 g (4,0 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gab man bei 0 °C 1,1 g (4,0 mmol) **2** [4], gelöst in 10 ml Ether, und nach 30 min zu der tief rot gefärbten Lösung 0,4 ml (8 mmol) Methyljodid. Nach weiteren 30 min hatte sich die Lösung entfärbt; man goß auf Eis und extrahierte mit Ether. Der ölige Rückstand wurde mit Methanol kristallisiert zu 0,4 g (40%) **4**. IR: 1655 cm⁻¹. ¹H-NMR: CH₃ d δ = 1,40 (*J* = 7 Hz); OCH₃ s 3,34; 2-H q 3,70 (*J* = 7 Hz). MS: *m/e* = 296 (M⁺, 23%); 240 (100%); 237 (42%).

C₁₈H₁₆O₂S (296,4)
Ber. C 72,94 H 5,44,
Gef. C 72,81 H 5,39.

5-Methoxy-2,2-dimethyl-3-oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-1-benzothiepin (5)

Wie bei der Darstellung von **4** aus **2** wurden 1,1 g (4,0 mmol) **2** mit 0,4 ml Methyljodid umgesetzt, jedoch mit der doppelten Menge an Base. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan an Kieselgel chromatographiert, wobei zunächst **4** und dann **5** eluiert wird; aus Methanol Schmp. 108 °C. IR: 1680 cm⁻¹. ¹H-NMR: beide CH₃ s δ = 1,34 [21]; OCH₃ s 3,46. MS: *m/e* = 310 (M⁺, 57%).

C₁₉H₁₈O₂S (310,4)
Ber. C 73,51 H 5,84,
Gef. C 73,23 H 5,80.

3,5-Diacetoxy-2-methyl-4-phenyl-1-benzothiepin (6)

Zu einer Lösung von 3,0 g (10,6 mmol) **3** in 20 ml Acetanhydrid tropfte man bei –20 °C 20 ml Tri-

ethylamin, gab eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin [16] hinzu und behielt den Ansatz 15 h bei dieser Temperatur. Dann wurde auf Eis gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, neutral gewaschen und i. Vak. eingedampft. Das blaßgelbe Rohprodukt chromatographierte man mit Dichlormethan an Kieselgel und erhielt 3,0 g (78%) farbloses **6** mit Schmp. 133 °C. IR: 1762 cm⁻¹. ¹H-NMR: OCOCH₃-**3** s δ = 1,69; OCOCH₃-**5** s 1,82; CH₃ s 2,02. MS: *m/e* = 366 (M⁺, 62%); 334 (9%); 324 (98%); 282 (99%); 250 (100%).

C₂₁H₁₈O₄S (366,4)
Ber. C 68,83 H 4,95,
Gef. C 68,93 H 4,93.

3-Acetoxy-5-methoxy-2-methyl-4-phenyl-1-benzothiepin (7)

Wie bei **6** beschrieben wurden 2,5 g (8,4 mmol) **4** acetyliert (Reaktionszeit: 12 h bei –10 °C). Beim Aufarbeiten mit Eis kristallisierte **7** aus; aus Methanol 2,5 g (88%) mit Schmp. 103 °C. Nach Chromatographie mit Dichlormethan an Kieselgel Schmp. 108 °C. IR: 1762 cm⁻¹. ¹H-NMR: OCOCH₃ s δ = 1,65; CH₃ s 2,0; OCH₃ s 3,25. MS: *m/e* = 338 (M⁺, 31%); 306 (11%); 296 (94%); 264 (100%).

C₂₀H₁₈O₃S (338,4)
Ber. C 70,98 H 5,36,
Gef. C 70,84 H 5,33.

3,5-Dimethoxy-2-methyl-4-phenyl-1-benzothiepin (8)

Im Verlauf von 1 h tropfte man bei –100 °C eine Lösung von 10,0 g (34 mmol) **4** in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran zu 10,0 g Kalium-*tert*-butylat in 350 ml Tetrahydrofuran, rührte eine weitere Stunde bei dieser Temperatur, gab dann eine Lösung von 8,0 ml (*ca.* 12 mmol) Fluorsulfonsäure-methylester in 30 ml Ether hinzu und hielt den Ansatz noch 12 h bei –100 °C unter Stickstoff. Dann wurde mit Ether verdünnt, neutral gewaschen, getrocknet und i. Vak. bei 15 °C abgedampft. Das Rohprodukt kristallisierte mit Methanol zu 8,0 g (76%) **8** mit Schmp. 84 °C. ¹H-NMR: CH₃ s δ = 2,08; OCH₃-**3** s 3,10; OCH₃-**5** s 3,22. UV: 244, 270 (Sch.), 305 (Sch.) nm (ε = 17700, 13000, 5500). MS: *m/e* = 310 (M⁺, 9%); 278 (100%).

C₁₉H₁₈O₂S (310,4)
Ber. C 73,52 H 5,84,
Gef. C 73,38 H 5,74.

2,4-Diacetoxy-1-methyl-3-phenyl-naphthalin (9)

Eine Lösung von 0,3 g (0,8 mmol) **6** in 40 ml Toluol wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde vom Schwefel abfiltriert und der Abdampfrückstand aus Methanol kristallisiert; Schmp. 124 °C. IR: 1760 cm⁻¹. ¹H-NMR: OCOCH₃-**2** s δ = 1,88; OCOCH₃-**4** s 2,01; CH₃ s 2,48. MS: *m/e* = 334 (M⁺, 13%); 292 (31%); 250 (100%).

$C_{21}H_{18}O_4$ (334,4)

Ber. C 75,43 H 5,43,

Gef. C 75,36 H 5,28.

2-Acetoxy-4-methoxy-1-methyl-3-phenyl-naphthalin (10)

Erhitzen von **7** wie bei der Darstellung von **9**, Chromatographieren des Rohprodukts mit Dichlormethan an Kieselgel und Kristallisation aus Methanol lieferte farbloses **10** mit Schmp. 104–105 °C. IR: 1755 cm^{-1} . 1H -NMR: $OCOCH_3$ s δ = 1,91; CH_3 s 2,14; OCH_3 s 3,52. MS: m/e = 306 (M^+ , 28%); 264 (100%).

 $C_{20}H_{18}O_3$ (306,4)

Ber. C 78,41 H 5,92,

Gef. C 78,46 H 5,85.

2,4-Dimethoxy-1-methyl-3-phenyl-naphthalin (11)

Eine Lösung von 150 mg (0,48 mmol) **8** in 3 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde in einer Ampulle 50 h auf 85 °C erhitzt. Danach filtrierte man vom Schwefel ab und kristallisierte den Abdampfückstand aus Methanol; 100 mg (74%) mit Schmp. 82–83 °C. 1H -NMR: CH_3 s δ = 2,59; OCH_3 s 3,32 und 3,46. MS: m/e = 278 (M^+ , 100%); 263 (22%).

 $C_{19}H_{18}O_2$ (278,4)

Ber. C 81,99 H 6,52,

Gef. C 81,63 H 6,44.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir sehr für seine Unterstützung.

- [1] 22. Mitteilung: H. Hofmann und H. Gaube, Chem. Ber. **112**, 781 (1979).
- [2] H. Hofmann, H. Westernacher und H. J. Haberstroh, Chem. Ber. **102**, 2595 (1969).
- [3] H. Hofmann, B. Meyer und P. Hofmann, Angew. Chem. **84**, 477 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **11**, 423 (1972).
- [4] H. Hofmann, H. J. Haberstroh, B. Appler, B. Meyer und H. Herterich, Chem. Ber. **108**, 3596 (1975).
- [5] V. J. Traynelis, J. A. Schield, W. A. Lindley und D. W. H. MacDowell, J. Org. Chem. **43**, 3379 (1978); V. J. Traynelis, Y. Yoshikawa, J. C. Sih, L. J. Miller und J. R. Livingston (Jr.), J. Org. Chem. **38**, 3978 (1973).
- [6] D. N. Reinhoudt und C. G. Kouwenhoven, Tetrahedron **30**, 2431 (1974); J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1972**, 1232.
- [7] K. Nishino, K. Nakasuji und I. Murata, Tetrahedron Lett. **1978**, 3567; I. Murata, T. Tatsuoka und Y. Sugihara, Angew. Chem. **86**, 161 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **13**, 142 (1974).
- [8] Vgl. dazu: [2] und l.c. [11] in [4].
- [9] a) Beim Erhitzen von 3,4-Bismethoxycarbonyl-5-hydroxy-1-benzothiepin in Toluol, vgl. l.c. [6]; b) beim Erhitzen von 3,5-Dimethoxy-4-phenyl-1-benzothiepin in Tetrachlorkohlenstoff: H. Gaube, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1977. Beim Erhitzen der gleichen Substanz in Cyclohexan erhält man nur Schwefel und das entsprechende Naphthalin, vgl. l.c. [4].
- [10] H. Hofmann, Angew. Chem. **77**, 864 (1965); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **4**, 872 (1965).
- [11] H. Hofmann und P. Hofmann, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 1797.
- [12] Unabhängig von Thermolyseprodukt und Lösungsmittel wurde stets eine Abnahme des Edukts nach erster Ordnung gefunden, selbst wenn Gemische des jeweiligen **C** + **D** entstanden. Dabei konnte allerdings niemals ein **B** oder ein direkt davon abzuleitendes Zwischenprodukt nachgewiesen werden: R. Heidrich, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1978. Im Gegensatz dazu wurde bei der Thermolyse eines Benzol-bisepisulfids ein Benzolepisulfid abgefangen. Dieses lieferte allerdings keine nachweisbare Menge Thiepin; sein thermischer Zerfall ergab nur Benzol und Schwefel, kein Thiophenol: E. Vogel, E. Schmidbauer und H.-J. Altenbach, Angew. Chem. **86**, 818 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **13**, 736 (1974).
- [13] Für 3,5-Dimethoxy-2,7-dimethyl-4-phenyl-1-benzoxepin wurde z.B. $k_{120}^{\circ C}$, CCl_4 = $1,2 \cdot 10^{-5} s^{-1}$ ermittelt, vgl. l.c. [11] für 3,5-Dimethoxy-4-phenyl-1-benzoxepin ergab sich dagegen $k_{99,8}^{\circ C}$, CCl_4 = $4,47 \cdot 10^{-4} s^{-1}$: R. Heidrich, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1978. Der maximale Fehler beträgt in beiden Fällen $\pm 10\%$.
- [14] Frühere Versuche zur Darstellung von 2-Methyl-1-benzothiepinen lieferten nur die schwefelfreien Folgeprodukte: W. E. Parham und D. G. Weetman, J. Org. Chem. **34**, 56 (1969).
- [15] H. Hofmann und H. Westernacher, Chem. Ber. **102**, 205 (1969).
- [16] Vgl. G. Höfle, W. Steglich und H. Vorbrüggen, Angew. Chem. **90**, 602 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **17**, 569 (1978).
- [17] H. Hofmann und H. Gaube, Liebigs Ann. Chem. **1977**, 1874.
- [18] Für die Thermolyse von 3,5-Dimethoxy-4-phenyl-1-benzothiepin wurde $k_{89}^{\circ C}$, CCl_4 = $1,75 \cdot 10^{-4} s^{-1}$ ermittelt, für die von 3,5-Dimethoxy-2-methyl-4-phenyl-1-benzothiepin dagegen $k_{90}^{\circ C}$, CCl_4 = $4,11 \cdot 10^{-4} s^{-1}$, Fehler jeweils maximal $\pm 10\%$. Weitere Geschwindigkeitskonstanten und die Aktivierungsgeschwindigkeiten: H. Hofmann und R. Heidrich, in Vorbereitung zur Veröffentlichung.
- [19] Beim Norcaradien-Cycloheptatrien-Gleichgewicht: F.-G. Klärner, Tetrahedron Lett. **1974**, 19. Beim Benzoloxid-Oxepin-Gleichgewicht: E. Vogel und H. Günther, Angew. Chem. **79**, 429 (1967); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **6**, 385 (1967).
- [20] Die Zuordnung der Signale erfolgte in Analogie zum 2,7-Dimethyl-3,5-dioxo-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin, vgl.: G. Bock, Staats-examensarbeit für das Lehramt an Gymnasien, Univ. Erlangen-Nürnberg 1974.
- [21] Beim Abkühlen auf $-30^{\circ}C$ beginnt sich dieses Signal durch Einfrieren der Ringinversion des wannenförmigen Siebenrings deutlich zu verbreitern.