Heterocyclische Siebenring-Verbindungen, XXXVII [1]

Synthese und thermische Umlagerung von 1-Methyl-1-benzothiepinium-tetrafluoroborat

Heterocyclic Seven-Membered Ring Compounds, XXXVII [1]

Synthesis and Thermal Rearrangement of 1-Methyl-1-benzothiepinium Tetrafluoroborate

Hans Hofmann*, Herbert Fischer und Markus de Vries

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

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H.-J. Bestmann zum 65. Geburtstag gewidmet

Z. Naturforsch. **45b**, 1573–1576 (1990); eingegangen am 28. Mai 1990

Sulphur Containing Seven-Membered Ring, Thermal Rearrangement, Reaction Rate,
1-Methyl-1-benzothiepinium Salt

Reaction of 1-benzothiepine (**4**), whose synthesis has been improved, with trimethyloxonium tetrafluoroborate yields 1-methyl-1-benzothiepinium tetrafluoroborate (**5**). Compound **5** rearranges to methyl 1-naphthyl sulfide (**6**) on heating in acetonitrile. The reaction rate $5 \rightarrow 6$ was determined at one temperature (75 °C).

Unter den S-funktionellen Derivaten der 1-Benzothiepine sind die 1,1-Dioxide thermisch bei weitem am stabilsten [2], die entsprechenden 1-Oxide dagegen die weitaus instabilsten Abkömmlinge dieses Ringsystems [3, 4]. Eine gewisse Sonderstellung nehmen die entsprechenden 1-Methyl-1-benzothiepinium-Salze ein, weil sie thermisch stabiler sind als die gleich-substituierten 1-Benzothiepine [5] und weil bei ihnen im Gegensatz zu den 1-Benzothiepin-1-oxiden [3] und den meisten 1-Benzothiepinen [6] im Zuge der Thermolyse die Schwefelfunktion in der Regel nicht eliminiert wird, sondern als Thioetherfunktion am neuformierten Ringsystem verbleibt [6, 7]. Weiterhin hatten wir gefunden [7], daß auch bei den 1-Methyl-1-benzothiepinium-Salzen die thermische Stabilität durch π -Donor-Substituenten am heterocyclischen Siebenring (C-3 bzw. C-5) erhöht wird. Da wir jedoch bislang nur substituierte 1-Methyl-4-phenyl-1-benzothiepinium-Salze in Händen hatten, interessierte im Zusammenhang mit den oben geschilderten Eigenschaften ganz besonders das Verhalten des unsubstituierten 1-Methyl-1-benzothiepinium-Salzes **5**.

Ausgangspunkt für dessen Darstellung war unsere einfache und ergiebige Synthese von 1-Ben-

zothiepin (**4**) [8], die im Zuge dieser Versuche an ihrer kritischen Stelle, der Darstellung von **1** und seiner Isomerisierung zu 1-Benzothiepin-5(4H)-on (**2**) entscheidend verbessert werden konnte (siehe Experimenteller Teil). Die S-Alkylierung von **4** zu dem gewünschten **5** verlief mit dem bisher [7] von uns favorisierten Reaktionsgemisch Fluorsulfonsäuremethylester/Ether zu langsam im Vergleich zur thermischen Labilität des 1-Benzothiepins, so daß wir dem System Trimethyloxonium-tetrafluoroborat/Dichlormethan (170 h, –18 bzw. –7 °C, siehe Experimenteller Teil) den Vorzug gaben. Man erhielt so das erwartete **5** als Tetrafluoroborat mit 35% Ausbeute in Form beiger Kristalle vom Schmp. 90–92 °C. Die Struktur des erwartungsgemäß bei Raumtemperatur stabilen **5** folgt eindeutig aus den analytischen und spektroskopischen Daten, insbesondere den Signalen bei $\delta = 3,14, 6,29, 6,97$ und $7,24$ ppm ($^+SCH_3$, 2-, 4- und 3-H) im 1H -NMR-Spektrum und dem Signal bei $\delta = 20,81$ ppm für die $^+SCH_3$ -Gruppe im ^{13}C -NMR-Spektrum (weitere Daten im Experimentellen Teil), wobei die Zuordnung der Signale durch eine $^{13}C, ^1H$ -Shift-Korrelation [9] abgesichert wurde.

In Acetonitril-Lösung lagert **5** beim Erwärmen auf 75 bis 80 °C relativ rasch um unter Bildung von Methyl-(1-naphthyl)-sulfid (**6**), wobei wir in Analogie zu den 1-Benzoxepinen [10] und den 1-Benzothiepinen [6a] annehmen, daß hierbei zunächst im geschwindigkeitsbestimmenden Reak-

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Hofmann.

tionsschritt das zu **5** valenzisomere Intermediat **A** gebildet wird, das in einer schnellen Folgereaktion unter Wasserstoff-Verschiebung zu **6** weiterreagiert. Bei diesem Reaktionsablauf sollte man wie oben für die Gesamtreaktion einen Verlauf nach erster Ordnung beobachten. Bei der kinetischen Durchführung haben sich allerdings durch die HBF_4 -katalysierten Nebenreaktionen des Reaktionsgemisches (Acetonitril/Thioether/aromatisches Ringsystem/ HBF_4) Schwierigkeiten ergeben. Erst bei Anwesenheit von Anisol als „Protonenfänger“ konnten wir die Reaktion $\mathbf{5} \rightarrow \mathbf{6}$ bei 75 °C bis zu einem Umsatz von 60% [11] mit der notwendigen Genauigkeit $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch verfolgen. Dabei wurde k (75 °C) = $2,6 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ($\pm 8,3\%$) ermittelt. Damit erweist sich **5** wie erwartet als stabiler als 1-Benzothiepin (k (47 °C) = $1,99 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ in CCl_4 ; Schwefeleliminierung [12]) bzw. als ähnlich stabil wie ein mit schwachen π -Acceptoren substituiertes 4-Phenyl-Analogon (3,5-Diacetoxy-1-methyl-4-phenyl-1-benzothiepinium-fluorosulfat mit k (80 °C) = $3,5 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ $\pm 15\%$ in CD_3NO_2 [7]).

Experimenteller Teil

IR: Beckman-Acculab 1 oder 8. – ^1H - bzw. ^{13}C -NMR: Jeol PMX 60, PFT 100 H, GX 400, δ -Werte in ppm. – MS: Varian-MAT CH 4B bzw. 311 A. – UV: Beckman DU 8. – Schmelzpunkte: Metallblock nach Linström, unkorrigiert. – Zur Chromatographie wurde Kieselgel 60 der Fa. Merck bzw. Kieselgel-60-PSC-Fertigplatten der

gleichen Firma benutzt. – Die Elementaranalysen wurden von Frau R. Schmidt mit einem C,H,N-Mikroautomat der Fa. Heraeus ermittelt. – Die *kinetischen Messungen* erfolgten in abgeschmolzenen NMR-Röhrchen mit absolutem, N_2 -gesättigtem CD_3CN . Die Proben wurden dazu in einem Lauda-Thermostat (NB D 8/17, Regeleinheit PTR-R 20 mit Platin-Widerstandsthermometer) die vorgegebene Zeit erhitzt, dann auf +5 °C abgeschreckt und die Intensität des SCH_3 -Signals von Edukt und Produkt $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt (Mittelwert aus je 5 Meßwerten).

1-Benzothiepin-5(2H)-on (**1**)

Zu einer Lösung von 11,6 g (51 mmol) DDQ [13] in 200 ml wasserfreiem Toluol tropfte man im Verlauf von 30 min bei 0 °C eine Lösung von 8,3 g (33 mmol) 2,3-Dihydro-5-trimethylsiloxy-1-benzothiepin [14] in 100 ml Toluol. Man rührte das Reaktionsgemisch weitere 20 h bei +15 °C und gab es dann schnell zu einem Gemisch von 200 ml 1 N Natronlauge und 200 ml Ether. Nach kräftigem Ausschütteln wurden die Phasen getrennt, die wäßrige noch dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert und dann die gesamte Etherphase mit 1 N Natronlauge solange ausgeschüttelt (*ca.* 10-mal mit je 500 ml), bis eine fast farblose Lösung entstanden war. Danach wurde noch mit 500 ml 1 N Salzsäure und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und bei +4 °C über Magnesiumsulfat getrocknet. Kugelrohrdestillation des Abdampfrückstandes (4 Pa, 70 °C Badtemperatur) brachte 5,25 g (90%) **1** als gelbes Öl, das im Kühlschrank zu einem hellgelben Feststoff mit Schmp. 40–42 °C erstarrte; Schmp. Lit. [14] 40–41 °C, identische spektroskopische Eigenschaften.

1-Benzothiepin-5(4H)-on (**2**)

Zu einer Lösung von 2,03 g (11,5 mmol) **1** in 50 ml absolutem Dichlormethan gab man bei Raumtemperatur unter N_2 3,5 g (35 mmol) trockenes Triethylamin. Nach 5 min Rühren fügte man 25 ml Wasser hinzu und rührte das Gemisch weitere 60 min so heftig wie möglich. Anschließend wurde mit 20 ml konz. Salzsäure angesäuert, noch einige min gerührt, dann mit Ether verdünnt und schließlich die organische Phase noch zweimal mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Trocknen über Magnesiumsulfat, Abdampfen i. Vak. und Kugelrohrdestillation (7 Pa, 75 °C Badtemperatur) lieferte 1,9 g (94%) hellgelbes **2** vom Schmp. 38–40 °C, Schmp. Lit. [15] 35–36 °C, identische spektroskopische Eigenschaften [16].

5-Hydroxy-4,5-dihydro-1-benzothiepin (3)

Darstellung, Ausbeute und Eigenschaften wie in Lit. [8] beschrieben.

1-Benzothiepin (4)

Darstellung, Ausbeute und Eigenschaften wie in Lit. [8] beschrieben. Es hat sich jedoch als günstig erwiesen, das Reaktionsprodukt vor der Kristallisation mit Dichlormethan/Petrolether (1:1) bei -20°C über Kieselgel zu filtrieren.

1-Methyl-1-benzothiepinium-tetrafluoroborat (5)

Zu einer Lösung von 0,51 g (3,2 mmol) **4** in 25 ml absolutem Dichlormethan gab man unter N_2 bei -18°C 1,2 g (8,1 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat [17] und rührte die Suspension möglichst effektiv zunächst 48 h bei der gleichen Temperatur und anschließend weitere 120 h bei -7°C . Danach filtrierte man unter N_2 von dem nicht umgesetzten Trimethyloxonium-tetrafluoroborat ab, wusch dieses zweimal mit je 10 ml trockenem Dichlormethan nach und versetzte dann die vereinigte dunkelrot gefärbte Dichlormethan-Phase bis zur ersten bleibenden Trübung mit absolutem Diethylether. Beim Stehen bei -25°C beobachtete man nach einigen h die Abscheidung eines braunen Öls an der Gefäßwand. Man dekantierte von diesem unerwünschten Nebenprodukt, ließ die Lösung weiter bei -25°C stehen und wiederholte diese Prozedur so oft, bis sich das gewünschte **5** in Form fleischfarbener Kristalle abzuschcheiden begann. Nunmehr gab man langsam trockenen Ether im Überschuß hinzu, ließ weitere 24 h bei -25°C kristallisieren, trennte dann die Kristalle ab, wusch zweimal mit je 50 ml Ether und trocknete i. Vak. bei 0°C . Nach Umfällen aus Dichlormethan/Ether erhielt man so 0,3 g (35%) beigegefärbtes **5** mit Schmp. $90-92^{\circ}\text{C}$. – UV (CD_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 302 (3,47), 234 (3,66, sh) nm. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ = 3,14 (s; $^+\text{SCH}_3$), 6,29 (d, J = 9 Hz; 2-H), 6,97 (dd, J = 12,3 und 6,1 Hz; 4-H), 7,24 (dd, J = 9 und 6,1 Hz; 3-H), 7,69 (d, J = 12,3 Hz; 5-H), 7,84 (m; 4 Aryl-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100,5 MHz, CD_3CN): δ = 20,81 ($^+\text{SCH}_3$), 114,26

(C-2), 122,57 (C-5a oder C-9a), 130,22 (C-4), 130,32, 132,71, 133,90, 134,42 (4 Aryl-C), 137,56 (C-5a oder C-9a), 139,13 (C-5), 140,67 (C-3). – MS (70 eV): m/z (%) = 174 (67, M^+ = Kation-1), 159 (28, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 141 (4, $\text{M}^+ - \text{SH}$), 128 (100, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{S}$), 115 (37, 159-CS).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BF}_4\text{S}$ (262,0)

Ber. C 50,43 H 4,20,

Gef. C 50,56 H 4,38.

Methyl-(1-naphthyl)-sulfid (6)

Eine Lösung von 0,12 g (0,46 mmol) **5** in 50 ml absolutem Acetonitril wurde unter N_2 40 h unter Rückfluß erhitzt. Danach verdünnte man mit 50 ml Ether und wusch die dunkelbraune Lösung mit 50 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser. Eindampfen i. Vak. und Kugelrohrdestillation (1,4 Pa, 140°C Badtemperatur) lieferte ein braunes, zähes Öl, das durch präparative Schichtchromatographie ($200 \times 200 \times 2$ mm; Petrolether/Diethylether 2:1; R_f -Wert *ca.* 0,64) aufgetrennt wurde. Elution der gewünschten Zone mit Aceton (12 h Rühren) brachte 0,05 g (63%) **6** als hellgelbes viskoses Öl [18], dessen Identifizierung durch Analyse [19] und Vergleich der spektroskopischen Daten mit einer unabhängig dargestellten Vergleichsprobe [20] erfolgte. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 2,35 (s; SCH_3), 7,4 (m; 6 Aryl-H), 8,18 (m; 1 Aryl-H, 8-H). – MS (70 eV): m/z (%) = 174 (100, M^+), 159 (46, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 141 (7, $\text{M}^+ - \text{SH}$), 128 (11, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{S}$), 115 (65, 159-CS).

Für die *kinetische Durchführung* der Reaktion wurden *ca.* 0,6 M Lösungen von **5** (z. B. 0,080 g, 0,31 mmol **5** in 0,5 ml) in N_2 -gesättigtem, absolutem CD_3CN verwendet, denen man noch 0,05 g (0,46 mmol) absolutes Anisol zugesetzt hatte. Die graphische Darstellung von $\ln c$ gegen t ergab bis zu 60% Umsatz einen linearen Verlauf. Die angegebene Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k (75°C) = $2,6 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ($\pm 8,3\%$) ist der Mittelwert von 4 Meßreihen.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

[1] XXXVI. Mitteilung: H. Hofmann und H. Fischer, Liebigs Ann. Chem. **1990**, 917.

[2] Der Grund liegt darin, daß bei den 1,1-Dioxiden kein einsames Elektronenpaar am Schwefel für ein potientes cyclisches 8π -System sorgen kann, so daß sie eigentlich Analoga des Cycloheptatriens sind und nicht, wie die anderen hier diskutierten

Thiepin-Abkömmlinge, Analoga des Cycloheptatrienid-Anions.

[3] Unser wesentliches Argument ist, daß bei den Sulfiden das Basisorbital für das einsame Elektronenpaar am Schwefel energetisch höher liegt als das n_s -Basisorbital des entsprechenden Thioethers, so daß im vorliegenden Siebenring eine bessere Wech-

- selwirkung mit den obersten π -MO's zu einem potentiellen cyclischen 8π -System erfolgen kann; vgl. dazu H. Hofmann und H. Gaube, *Chem. Ber.* **112**, 781 (1979). Röntgenstruktur eines 1-Benzothiepin-1-oxids: H. Hofmann, R. Böhme und E. Wilhelm, *Chem. Ber.* **111**, 309 (1978). Über das unsubstituierte 1-Benzothiepin-1-oxid: K. Nishino, S. Ishigami, Y. Tamura, K. Imagawa, Y. Ikutani und I. Murata, *Angew. Chem.* **100**, 1785 (1988); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **27**, 1717 (1988).
- [4] Beide Aussagen gelten auch für andere anellierte Derivate des Thiepins und für monocyclische Thiepine, von denen allerdings noch kein Sulfoxid dargestellt werden konnte; vgl. dazu I. Murata und K. Nakasuji, *Top. Curr. Chem.* **97**, 33 (1983).
- [5] Der Grund liegt hier darin, daß bei den Sulfonium-Salzen das n_s -Basisorbital energetisch tiefer liegt als bei den entsprechenden Thioethern; vgl. dazu die Diskussion unter [3] sowie [7].
- [6] a) Normalerweise tritt beim Erhitzen aller Thiepine Eliminierung von Schwefel ein unter Bildung des entsprechenden aromatischen Ringsystems. Nur unter ganz bestimmten Umständen hat man bisher die zur 1-Benzoxepin/Naphthol-Umlagerung analoge 1-Benzothiepin/Thionaphthol-Umlagerung realisieren können; vgl. dazu H. Hofmann, Ch. Göttfert und H. Gaube, *Z. Naturforsch.* **45b**, 1059 (1990) und die dort zitierte Literatur;
b) analog dazu verhalten sich auch die 1,5- und 1,4-Benzothiazepine; vgl. dazu H. Hofmann und H. Fischer, *Chem. Ber.* **121**, 2147 (1988) und die dort zitierte Literatur.
- [7] H. Hofmann, A. Molnar und Ch. Göttfert, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 425; H. Hofmann und G. Löw, *Z. Naturforsch.* **39b**, 985 (1984).
- [8] H. Hofmann und H. Djafari, *Z. Naturforsch.* **44b**, 220 (1989).
- [9] A. A. Maudsley, L. Müller und R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **28**, 463 (1977); G. Bodenhausen und R. Freeman, *ibid.* **28**, 471 (1977); G. Bodenhausen und R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 320 (1978).
- [10] Vgl. dazu H. Hofmann und P. Hofmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1797.
- [11] Bei weiterem Edukt-Umsatz beobachtet man kinetisch ein Absinken der Reaktionsgeschwindigkeit, eine Plateau-Phase und dann wieder einen langsamen Anstieg. Dies wird begleitet von dem Auftreten weiterer Reaktionsprodukte bzw. deren Signale im ^1H -NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches, die wir jedoch nicht weiter untersucht haben, da man präparativ das gewünschte Reaktionsprodukt mit 64% Ausbeute erhält. Wir nehmen an, daß bis etwa 60% Umsatz das zugesetzte Anisol als „Protonenfänger“ ausreicht, daß darüber hinaus jedoch die Protonierung von Edukt, Lösungsmittel und Produkte für den beobachteten Reaktionsablauf verantwortlich ist.
- [12] I. Murata und T. Tatsuoka, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2697.
- [13] Vgl. dazu M. E. Jung, Y. G. Pan, M. W. Rathke, D. F. Sullivan und R. P. Woodbury, *J. Org. Chem.* **42**, 3961 (1977) sowie J. Rye, S. Murai, Y. Hatayama und N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3455.
- [14] H. Hofmann und H. Djafari, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 599.
- [15] H. Hofmann und H. Djafari, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 505.
- [16] Zur Sicherheit haben wir die Verbindung **2** auch noch einmal analysiert und dabei folgende Werte erhalten:
 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{OS}$ (176,2)
 Ber. C 68,15 H 4,57,
 Gef. C 68,31 H 4,77.
- [17] T. J. Curphey, *Org. Synth.* **51**, 142 (1971).
- [18] Vgl. M. F. Tabury, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **31**, 1183 (1904).
- [19] Zur Sicherheit wurde die Verbindung **6** von uns auch analysiert:
 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{S}$ (174,2)
 Ber. C 75,82 H 5,78,
 Gef. C 75,99 H 5,99.
- [20] Dargestellt durch Alkylierung von 1-Naphthalin-thiol mit Dimethylsulfat und Natronlauge nach einer Standardprozedur.