

**Darstellung tetracyclischer Diltiazem-Analoga  
aus Auronen und Thioauronen**

Von der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina  
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

genehmigte  
D i s s e r t a t i o n

von  
Martin Wichers  
aus Hildesheim

1. Referent: Prof. Dr. K. Görlitzer

2. Referent: Prof. Dr. H. Wätzig

eingereicht am: 08.04.2004

mündliche Prüfung (Disputation) am: 02.07.2004

**2004**

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät, vertreten durch Prof. Dr. Görlitzer, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

### **Tagungsbeiträge**

K. Görlitzer, M. Wichers. Strategien zur Synthese von tetracyclischen Diltiazem-Analoga (Poster); Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e. V., Berlin (2002)

### **Publikationen**

K. Görlitzer, M. Wichers, P. G. Jones. Unerwartete Bildung von Spiro[benzofuran-2,2'-[1,4]benzothiazinen] aus Auronen. *Pharmazie* **2001**, 56, 303-305

K. Görlitzer, M. Wichers. Tetracyclische Derivate des Diltiazems aus Auronen und Thioauronen. *Pharmazie* **2003**, 58, 177-180

K. Görlitzer, L. Preu, M. Wichers, P. G. Jones. 12-Acyl-6,12-dihydro-6-phenyl-[1]benzofuro[2,3-*c*]- und -[1]benzothieno[2,3-*c*][1,5]benzothiazepine – tetracyclische Diltiazem-Derivate. *Pharmazie im Druck* **2004**, P 4612

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. K. Görlitzer

Am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig angefertigt. Für seine großzügige Unterstützung, seine ständige Hilfsbereitschaft sowie für zahlreiche interessante Diskussionen danke ich Herrn Professor Dr. K. Görlitzer sehr herzlich.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. H. Wätzig für die Übernahme des Korreferats.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>PROBLEMSTELLUNG</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>THEORETISCHER TEIL</b>	<b>13</b>
<b>3.1</b>	<b>Darstellung der Chalkone</b>	<b>13</b>
<b>3.2</b>	<b>Darstellung der Aurone</b>	<b>14</b>
<b>3.3</b>	<b>Darstellung der Thioaurone</b>	<b>18</b>
<b>3.4</b>	<b>Stereochemie der Aurone und Thioaurone</b>	<b>22</b>
<b>3.5</b>	<b>Darstellung der Indogenide</b>	<b>28</b>
<b>3.6</b>	<b>Darstellung der Spiroverbindungen</b>	<b>30</b>
<b>3.7</b>	<b>Darstellung der tetracyclischen Benzothiazepine</b>	<b>40</b>
<b>3.8</b>	<b>Alkylierungsversuche</b>	<b>44</b>
<b>3.9</b>	<b>Darstellung der Chinoline</b>	<b>46</b>
<b>3.10</b>	<b>Weitere Alkylierungsversuche</b>	<b>48</b>
<b>3.11</b>	<b>Acylierungsversuche</b>	<b>51</b>
3.11.1	Darstellung der acylierten Benzothiazepine	51
3.11.2	Umsetzung der Acylderivate mit Dimethylamin	59
3.11.3	Reduktionsversuche	60
<b>3.12</b>	<b>Elektrochemische Untersuchungen</b>	<b>61</b>
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>64</b>
<b>5</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>79</b>
<b>5.1</b>	<b>Allgemeine Angaben</b>	<b>67</b>
<b>5.2</b>	<b>Beschreibung der Substanzen</b>	<b>70</b>
<b>6</b>	<b>VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND AKRONYME</b>	<b>122</b>



## 1 Einleitung

### 1.1 Calciumantagonisten – ein Überblick

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) [40] gilt neben den kardiovaskulären Krankheiten Hypertonie, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen in der modernen industrialisierten Welt als Hauptursache für einen Herzinfarkt, der ca. ein Drittel aller Todesfälle ausmacht. Hauptphänomen der KHK ist eine Koronarsklerose, die - ähnlich wie bei der Atherosklerose – zu einer Einengung der koronaren Strombahn oder durch zusätzliche Thrombenbildung zu teilweisem oder vollständigem Verschluss von Koronararterien führt. Das Spektrum der KHK reicht von der asymptomatischen Form über die Angina pectoris bis zum Herzinfarkt oder Sekundenherztod (Herzschlag). Als Risikofaktoren für eine KHK gelten heute:

- Rauchen
- Übergewicht
- Hypertonie
- Hyperlipoproteinämie
- Diabetes mellitus

Auch mangelnde Bewegung, eine hektische Lebensführung oder permanent andauernde psychische Frustrationen können eine KHK begünstigen.

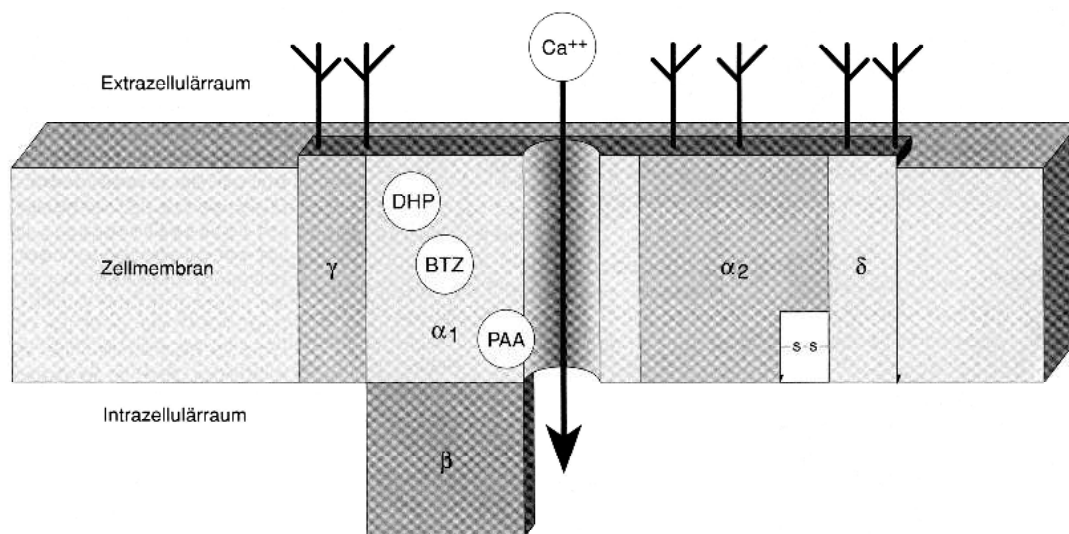
Ziel der Behandlung einer KHK ist es, rechtzeitig Präventivmaßnahmen zu ergreifen, mit dem Zweck, Risikofaktoren zu erkennen und diese weitestgehend auszuschalten. Bei der Prophylaxe sind die obengenannten Faktoren zu berücksichtigen.

Darüber hinaus kann die KHK medikamentös mit Koronartherapeutika (Antianginosa) behandelt werden. Dabei sollten für eine effiziente antianginöse Therapie folgende Ziele verfolgt werden:

- *Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs* durch Erniedrigung der Herzfrequenz und Senkung der myokardialen Wandspannung
- *Erhöhung des Sauerstoffbedarfs* besonders in den Innenwandschichten des Herzens
- *Beseitigung von Koronarspasmen*

So kann erreicht werden, dass das bestehende Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf beseitigt oder zumindest herabgesetzt werden kann.

Als Substanzgruppen für die antianginöse Therapie stehen neben NO-Donatoren und  $\beta$ -Rezeptorenblockern die Calciumkanalblocker (Calciumantagonisten) zur Verfügung. Die Bezeichnung Calciumantagonist beruht darauf, dass sie den transmembranären Calciumeinstrom in eine Zelle teilweise hemmen, indem sie den Calciumeinstrom am *sog. langsamen, spannungsabhängigen L-Typ-Calciumkanal* reduzieren. Es existieren noch weitere Calciumkanalblocker, die auf andere Weise in den zellulären Calciumstoffwechsel eingreifen können. So gibt es z. B. Substanzen, die mit *Calmodulin*, einem calciumabhängigen Regulatorprotein, interagieren oder solche, die einen pathologischen Calciuminflux bei Membranschäden infolge einer Ischämie unterdrücken (Calciumüberladungsblocker).

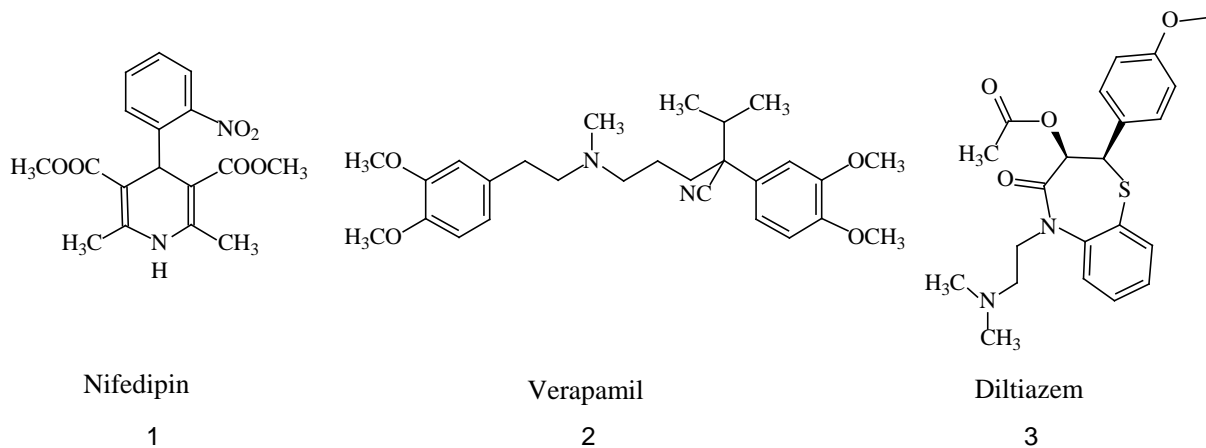


**Abb. 1 Modell des L-Typ-Calciumkanals.** Der Kanal ist ein Komplex aus fünf Proteinuntereinheiten ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\delta$ ). Die  $\alpha_1$ -Untereinheit ist die größte (212 kD) und die zentrale funktionelle Komponente des Komplexes. Das  $\alpha_1$ -Protein hat vier homologe Domänen mit je sechs angenommenen, transmembranären Segmenten. Die  $\alpha_1$ -Untereinheit findet sich im Komplex mit der intrazellulären 55-kD- $\beta$ -Untereinheit, der glykosylierten 30-kD- $\gamma$ -Untereinheit und einem weiteren Glykoproteinkomplex aus  $\alpha_2$ - und  $\delta$ -Untereinheiten (mit 143 kD bzw. 27 kD), die durch Disulfidbrücken verbunden sind. Dihydropyridine (DHP), Phenylalkylamine (PAA) und Benzothiazepine (BTZ) haben unterschiedliche Bindungsstellen, die alle auf der  $\alpha_1$ -Untereinheit lokalisiert sind.



Man unterscheidet aufgrund des Angriffs an drei verschiedenen Bindungsstellen am Calciumkanal [41] zwischen folgenden Stoffklassen:

- 1,4-Dihydropyridin-Typ (Nifedipin-Typ)
- Diphenylalkylamin-Typ wie Verapamil und Gallopamil
- Benzothiazepin-Typ wie Diltiazem



**Abb. 2**

Allen drei Typen ist gemeinsam, dass sie in unterschiedlichem Ausmaß eine Abnahme der intrazellulären Konzentration an freiem Calcium bewirken. Dadurch werden 2 Effekte erreicht:

- Abnahme des Sauerstoffbedarfs, indem sie die Aktivität der Calcium-abhängigen Myosin-ATPase verringern
- Erniedrigung des Muskeltonus an der glatten Gefäßmuskulatur und somit Vasodilatation

Die Herzarbeit wird also direkt verringert, indem die elektromechanische Kupplung gehemmt und somit die Kontraktilität erniedrigt wird. Man spricht hier von einer *negativ inotropen* Wirkung. Des weiteren wird das Herz durch eine Reduktion der Vorlast und in geringem Ausmaß auch der Nachlast indirekt entlastet. Die Calciumkanalblocker greifen vor allem auch an den größeren Arterienästen der Koronarien an und können dort Koronarspasmen aufheben. Die drei Stoffklassen unterscheiden sich hinsichtlich der Beeinflussung der Erregungsbildung im Sinusknoten und der Erregungsleitung im AV-Knoten.

	<i>Nifedipin</i>	<i>Verapamil</i>	<i>Diltiazem</i>
Koronarwiderstand	↓	↓	↓
Periph. Widerstand	↓	↓	↓
Blutdruck	↓	↓	↓
Herzfrequenz	↑	↓	↓
AV-Überleitung	O	↓	↓
Kontraktilität	O	↓	↓

**Tabelle 1:** Wirkprofil von Calciumantagonisten (nach Klaus) [40] O : keine Beeinflussung

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, wirken zunächst alle Substanztypen negativ inotrop und negativ dromotrop. Nur Calciumantagonisten vom Verapamiltyp sowie Diltiazem wirken am Sinusknoten negativ chronotrop und am AV-Knoten negativ dromotrop. Bei Nifedipin und seinen Analoga steht überwiegend die vasodilatierende Wirkung im Vordergrund. Dadurch kann es aber zu einer Sympathikusaktivierung kommen und daraus eine reflektorische Herzfrequenzsteigerung resultieren. Durch die Sympathikusstimulation wird der eigentlich erwünschte, negativ inotrope Effekt antagonisiert.

Alle drei Substanzgruppen werden hauptsächlich bei der Koronaren Herzkrankheit zur Anfallsprophylaxe bzw. Intervalltherapie sowie spastischen Anginaformen auch im akuten Anfall und zur Behandlung der Hypertonie eingesetzt. Wirkstoffe vom Verapamil- und Diltiazem-Typ reduzieren die Depolarisationsgeschwindigkeit langsamer Aktionspotentiale im Sinus- und AV-Knoten und verlängern die atrioventrikuläre Überleitung. Zusätzlich erhöhen sie die effektive Refraktärzeit und unterdrücken Nachpotentiale, die zu Herzrhythmusstörungen führen können. Aufgrund dieser pharmakodynamischen Eigenschaften sind sie bei *supraventrikulären tachykarden Rhythmusstörungen* indiziert und zählen daher zu den Klasse-IV-Antiarrythmika.

Diltiazem ist chemisch mit den Substanzen vom Nifedipin- und Verapamil-Typ nicht verwandt, es besitzt aber ein ähnliches Wirkprofil wie Verapamil. Die Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund des deutlichen First-Pass-Effektes nur ca. 50 %. Die mittlere Tagesdosis

beträgt etwa 180 mg. Häufigste Nebenwirkungen sind Überleitungsstörungen (AV-Block), Bradykadien, unerwünschter Blutdruckabfall und Verstärkung einer Herzinsuffizienz sowie Obstipation und allergische Hautreaktionen. Kontraindiziert ist die Gabe von Diltiazem bei akutem Herzinfarkt und schwerer Hypotonie. Ebenso sollte Diltiazem nicht gleichzeitig mit anderen Antiarrhythmika gegeben werden, weil dadurch die Gefahr einer Überleitungsstörung oder einer Bradykardie erhöht wird.  $\beta$ -Blocker verstärken die kardiodepressive Wirkung, Antihypertonika die blutdrucksenkende Wirkung. In der Schwangerschaft ist Diltiazem kontraindiziert.

Neuere Studien [42,43] diskutieren neben der blutdrucksenkenden Wirkung der Calciumantagonisten auch vasoprotektive Effekte. Demnach soll sogar ein antiatherosklerotischer Effekt vorhanden sein. Atherosklerose wird begünstigt, wenn Leukozyten in der Gefäßwand akkumulieren und ein Wachstum von glatten Gefäßmuskelzellen induzieren. Dadurch kommt es zur Bildung von Plaques und zu einem Einstrom von Monocyten, der ungehindert zu einer Änderung der Zusammensetzung der Plaques führt und ihn rupturanfällig macht. Die Folge ist ein kompletter Verschluss des Gefäßes, der zu einem Herzinfarkt führt. Calciumantagonisten sollen in der Lage sein, bestehende Läsionen durch Hemmung des Einstroms von Monocyten zu stabilisieren und damit die mechanische Belastbarkeit der atherosklerotischen Plaques zu beeinflussen. Hier sei aus der Reihe der DHP besonders das Amlodipin erwähnt.

Diltiazem kann ebenfalls als Sekundärprophylaxe nach einem Herzinfarkt eingesetzt werden. Meistens treten nach einem frischen Myocard-Infarkt oder nach Bypass-Operationen vermehrt Ischämien und Herzrhythmusstörungen auf. Durch Gabe von 300 mg Diltiazem täglich zusätzlich zur Gabe von Acetylsalicylsäure könnte hier die Anzahl tödlich verlaufender Infarkte deutlich gesenkt werden. Darüber hinaus wird Diltiazem vermehrt in der Therapie der Migräne eingesetzt.

Neu im NRF 2003 [44] aufgenommen ist eine halbfeste Formulierung mit Diltiazemhydrochlorid. Neben der sonst üblichen peroralen Anwendung wird es hiernach topisch als 2 %iges hydrophiles Gel zur lokalen Behandlung von Analfissuren eingesetzt. Es wirkt an der glatten Muskulatur der Gefäße und Sphinkteren erschlaffend. Dieser Wirkmechanismus führt zur besseren Durchblutung des Gewebes, sodass Fissuren schneller abheilen können.

## 1.2 Diltiazem – ein Molekül mit 1,5-Benzothiazepinstruktur

Diltiazem ist aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten vom Diltiazem-Typ bisher das einzige Derivat, das eine rein calciumantagonistische Wirkung aufweist. Es besitzt als Grundkörper ein 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-on, welcher in vielen Arzneistoffen wiederzufinden ist.

Wie aus der Grundstruktur des Diltiazems (**I**) ersichtlich, sind vier stereoisomere Formen bzw. zwei diastereomere Racemate möglich. Von diesen Isomeren ist heute nur das Hydrochlorid des *cis*-(+)-(2*S*,3*S*)-Isomers als Arzneistoff auf dem Markt zugelassen. Bis man zu einer enantiomerenreinen Synthese des Diltiazems gelangte, verging allerdings einige Zeit. Aufgrund der Vielfalt der biologischen Wirkungen werden seine Derivate bis heute sehr stark untersucht.

Bereits in den 60er Jahren [45,46] gab es Experimente, durch Variation der Seitenkette an substituierten 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-onen und verwandten Komponenten eine neue Klasse von Antidepressiva zu etablieren. 4 Verbindungen zeigten hohe antidepressive Wirksamkeit in Tierversuchen. Weitere Variationen an den Pos. 2 und 3, aber ohne Alkylierung am Stickstoff, führten zu einigen Verbindungen, die wie die am Stickstoff alkylierten Komponenten ebenfalls antidepressive Wirkung zeigten. Das Derivat mit einer am Stickstoff substituierten Dimethylaminoethyl-Seitenkette (**II**) wurde unter dem Namen *Tiazesim* als Antidepressivum in klinischen Studien getestet [46].

In weiteren Versuchen [47] wurden 1971 verschiedene Derivate auf Basis einer 3-Hydroxy-1,5-benzothiazepin-Struktur synthetisiert. Varianten zur Synthese von 2-Aryl-3-hydroxy-5-alkyl-*trans*- und 2-Aryl-3-acetoxy-5-dimethylaminoethyl-*cis*-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4-(5*H*)-on wurden hier erforscht.

In einer 1973 [48] durchgeführten Studie stellte sich heraus, dass von den beiden *cis*-Isomeren des Diltiazems das (+)-*cis*-Isomer (**I**) die größte vasodilatierende Eigenschaft aufweist. Die beiden *trans*-Isomere dagegen hatten fast überhaupt keine Wirkung oder deren Einfluss war nur schwer feststellbar. Die Aryl-Substitution in Position 2 mit 4-Methylphenyl- oder 4-Methoxyphenyl-Derivaten zeigte die höchste Aktivität. Weiterhin wichtig für eine pharmakologische Wirkung ist der Einfluss der Alkyl-Substitution an Position 5. Quartäre oder sekundäre Alkylamin-Seitenketten zeigten keinen Effekt, tertiäre hingegen wiesen die höchste Potenz auf. Auch Variation der Position 3 mit unterschiedlichen Acyloxy- oder Alkyloxy- Resten brachte mit Acetoxy-Substitution die größten Erfolge.

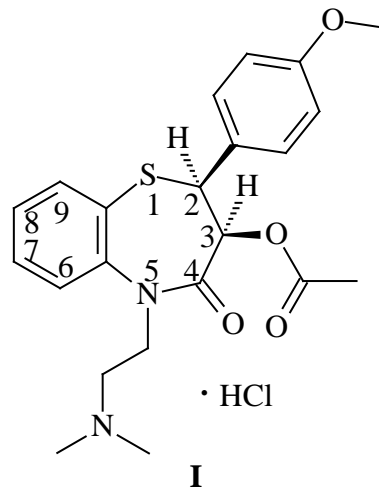


Abb. 3

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Diltiazems im menschlichen Organismus versuchte man, durch verschiedene Variationen am Wirkstoffmolekül eine Verbesserung der Wirkintensität oder –dauer zu erreichen. Unter anderem wurden durch Halogensubstitution [49,50] an den Positionen 6-9 am anellierten Benzol Derivate synthetisiert und auf vasodilatierende und blutdrucksenkende Eigenschaften getestet. Substitution an Position 8 wurde mit Diltiazem als Standard verglichen, kristallisierte sich dabei als das potenteste Derivat aus den Versuchsreihen heraus und wurde für klinische Tests ausgewählt. Das Derivat zeigte darüber hinaus noch spasmolytische Eigenschaften, getestet an durch 3,4-Aminopyridin kontrahierten Koronararterien.

Interessant ist auch, dass analog zum Diltiazem durch Austausch der Acetoxygruppe gegen einen 4-Methylpiperazinyl-Rest an Position 2 (**III**) sogar eine Hemmung der Magensaft-Sekretion und damit verbunden eine antiulcerative Wirkung nachgewiesen werden konnte [51].

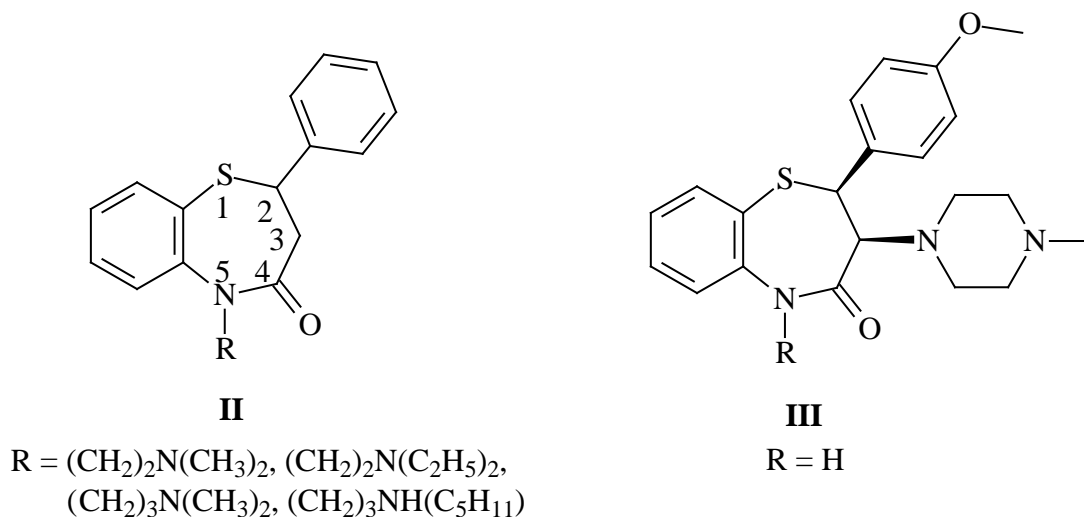


Abb. 4

Nachdem es also noch nicht gelungen war, ein Diltiazem-Analogon mit calciumkanalblockierender Wirkung zu schaffen, oder die durchgeführten Versuche andere pharmakologische Wirkungen hervorbrachten, versuchte man, statt Derivatisierung am Benzothiazepin-Grundgerüst oder Veränderung der disubstituierten Alkylseitenkette an anderer Stelle des Moleküles Änderungen vorzunehmen. Statt Benzo-Anellierung wurde ein racemisches, thienoanologes Diltiazem (**V**) synthetisiert und auf calciumantagonistische Wirkung getestet [52]. Eine andere Strategie führte zu einem enantiomerenreinen Naphthalino-Analogon (Naltiazem) (**IV**), das als *cis*-Isomer auch als potentieller Kandidat mit calciumkanalblockierender Wirkung für klinische Tests galt [53]. Eine andere Arbeitsgruppe stellte benzofuro-anellierte 1,5-Benzothiazepine und deren Dihydro-Analoga dar [54].

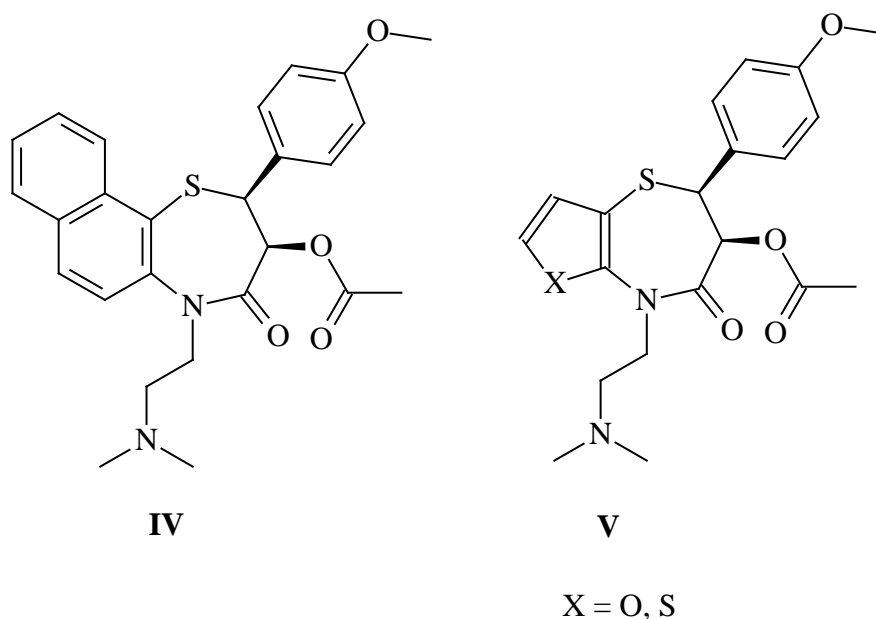
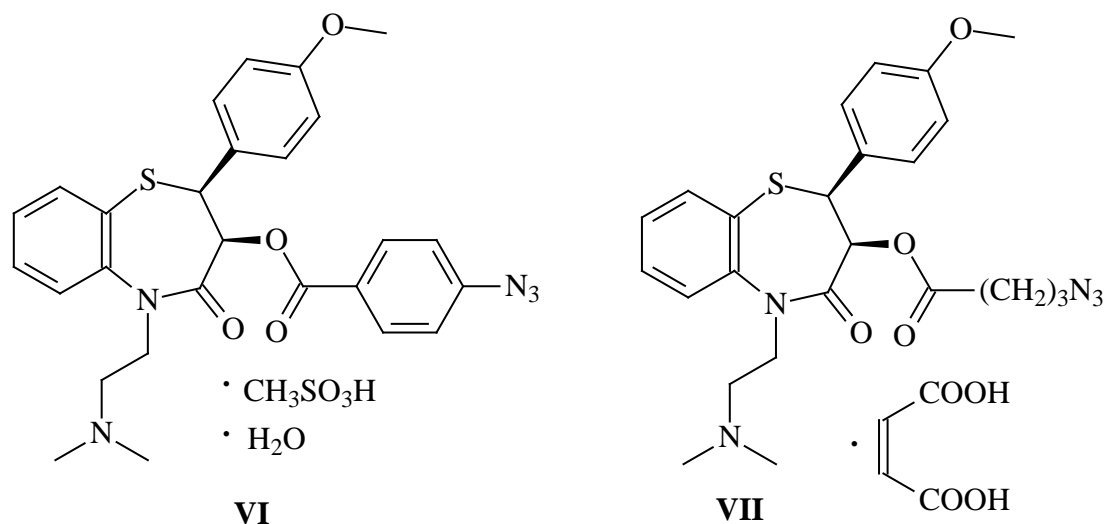


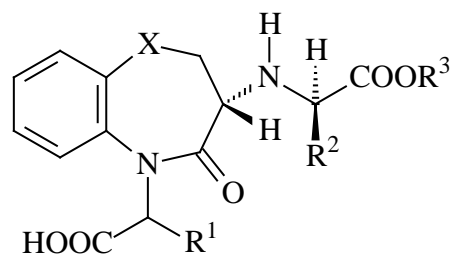
Abb. 5

1990 testete eine japanische Arbeitsgruppe zwei Azido-Derivate (**VI**, **VII**) des Diltiazems, die bei sonst gleicher Substitution wie Diltiazem statt des Acetoxy- einen *p*-Azidobenzoyloxy- und einen 4-Azidobutyryloxy-Rest aufweisen [55]. Die beiden Verbindungen wurden radioaktiv markiert und am spannungsabhängigen Calciumkanal auf Bindungsaffinitäten untersucht. Beide Komponenten interagierten an der gleichen Stelle, wo auch Diltiazem bindet und zeigten damit dieselbe pharmakologische Wirkung. .



**Abb. 6**

In einer weiteren Studie wurden (*R*)-3-Amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-5-essigsäure- und (*S*)-3-Amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-essigsäure-Derivate (**VIII**) getestet [56]. Ziel war es, einen neuen Strukturtyp mit einer potentiellen Wirkung auf das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) zu erreichen. Im Vergleich zum Diltiazem unterschieden sich die Verbindungen durch Carboxymethyl- statt Dialkylaminoethyl-Substitution an Position 5, keinen 4-Methoxyphenylrest an Position 2 und statt einem Acetoxy- einen unterschiedlich derivatisierten Carboxymethylamino-Rest an Position 3. ACE-Hemmer werden normalerweise zur Behandlung des Bluthochdrucks eingesetzt, indem sie durch die Hemmung des Enzyms die Bildung von Angiotensin II, einem starken Vasokonstriktor verhindern. Sechs Derivate zeigten diese Aktivität sowohl *in vitro* als auch *in vivo*.



VIII

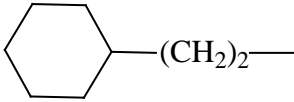
X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
S	H	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H
S	H	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
SO	H	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
S	CH <sub>3</sub>	 (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
O	H	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H
O	H	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

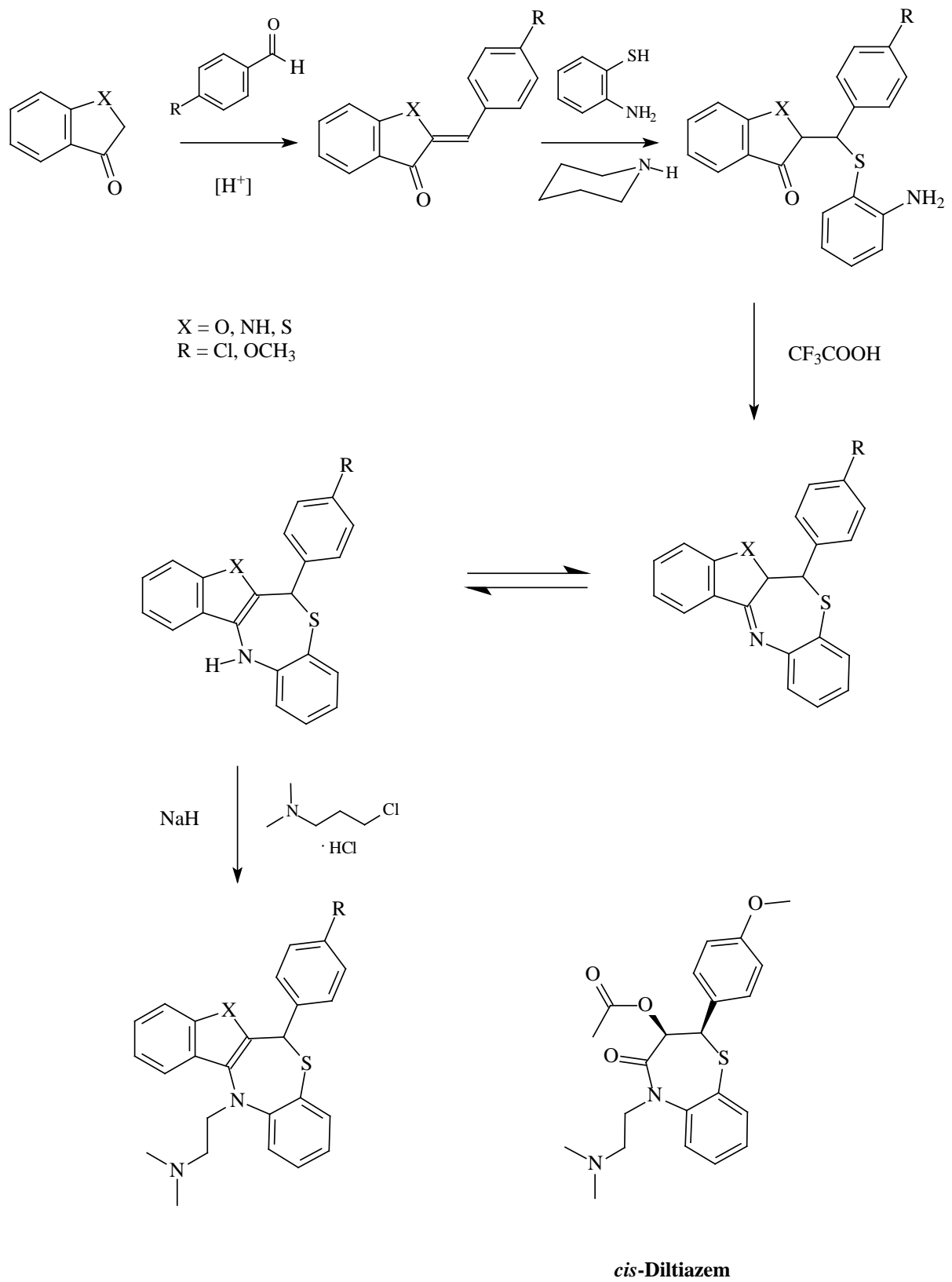
Abb. 7



### 2 Problemstellung

Das Hauptinteresse der Arbeit lag darin, aus 1-Benzofuran-3(2*H*)-on (3-Cumaranon), 1-Benzothiophen-3(2*H*)-on (Thioindoxyl) und 1,2-Dihydro-3*H*-indol-3-on (Indoxyl) durch Umsetzung mit entsprechend substituierten Benzaldehyden die jeweiligen (*Z*)-2-Benzyliden-benzo[*b*]furan-3(2*H*)-one (Aurone), (*Z*)-2-Benzyliden-benzo[*b*]-thiophen-3(2*H*)-one (Thioaurone) und (*Z*)-2-Benzyliden-indol-3(2*H*)-one (Indogenide) zu synthetisieren. Diese sollten darauf durch Michael-Addition der aciden Sulfanylgruppe von 2-Aminothiophenol und dann unter Wasserabspaltung zu den annelierten 6,12-Dihydrobenzofuro-, 6,12-Dihydrobenzothieno- bzw. 6,12-Dihydroindolo[2,3-*c*][1,5]benzothiazepinen cyclisiert werden. Diese sollten aus der tautomeren Enaminform durch Reaktion mit 2-Chlorethyldimethylammoniumchlorid selektiv am Stickstoff des tetracyclischen [1,5]Benzothiazepin-Grundgerüsts alkyliert werden, um daraus die tetracyclischen Diltiazem-Analoga zu erhalten (Schema1).

## 2 Problemstellung

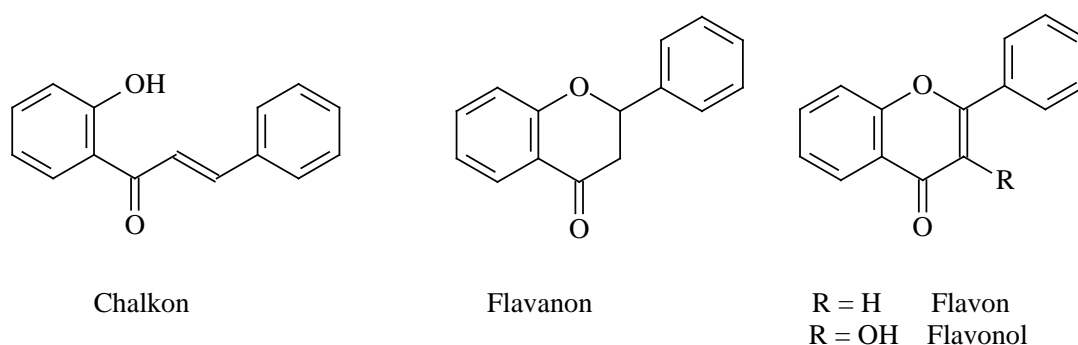


Schema 1

### 3 Theoretischer Teil

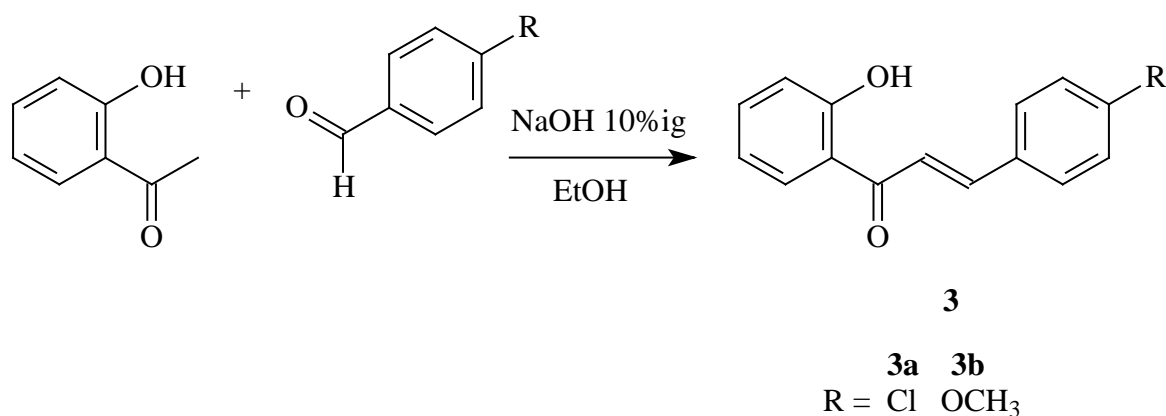
#### 3.1 Darstellung der Chalkone

Chalkone zählen wie die Flavanone, Flavone und Flavonole zur Gruppe der Flavonoide, die als Inhaltsstoffe im Pflanzenreich zahlreich vertreten sind und sich durch diverse pharmakologische, u. a. antioxidative und antiproliferative, Wirkungen auszeichnen.



**Abb. 8**

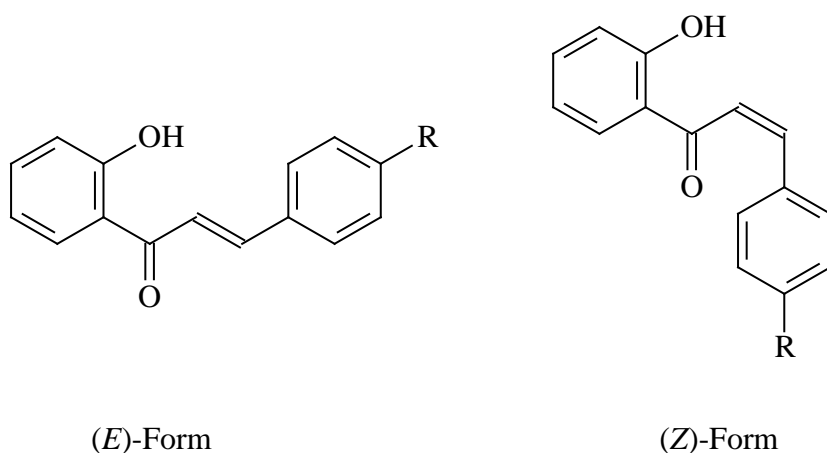
Durch Umsetzung einer alkoholischen Lösung von 2'-Hydroxyacetophenon mit 4-Chlor- bzw. 4-Methoxybenzaldehyd mit 10%iger wässriger NaOH-Lösung wurden die Chalkone in sehr guten Ausbeuten erhalten [18,19].



**Schema 2**

Chalkone weisen eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketonstruktur auf und sind daher aufgrund der Länge ihres konjugierten Chromophors orange gefärbt. Im IR-Spektrum befindet sich die C=O Valenzschwingung bei 1679 bzw. 1639  $\text{cm}^{-1}$ . Die C=C-Bande des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons

wird beim 4-Chlorchalkon **3a** aufgrund des elektronenziehenden Effektes des *p*-Chlorphenylsubstituenten bei  $1639\text{ cm}^{-1}$  registriert, im Gegensatz dazu absorbiert das Methoxychalkon **3b** bei  $1607\text{ cm}^{-1}$ . Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3a** werden die beiden olefinischen Protonen bei  $\delta = 8.07$  ( $\beta\text{-H}$ ) und  $7.83$  ( $\alpha\text{-H}$ ) als Dubletts registriert, im Vergleich mit dem 4-Methoxychalkon (**3b**) treten beide Protonen durch den Elektronendonatoreffekt der 4-Methoxyphenyl-Gruppe bei  $\delta = 7.80$  und  $7.52$  im höheren Feld in Resonanz. Theoretisch sind zwei Stereoisomere möglich:



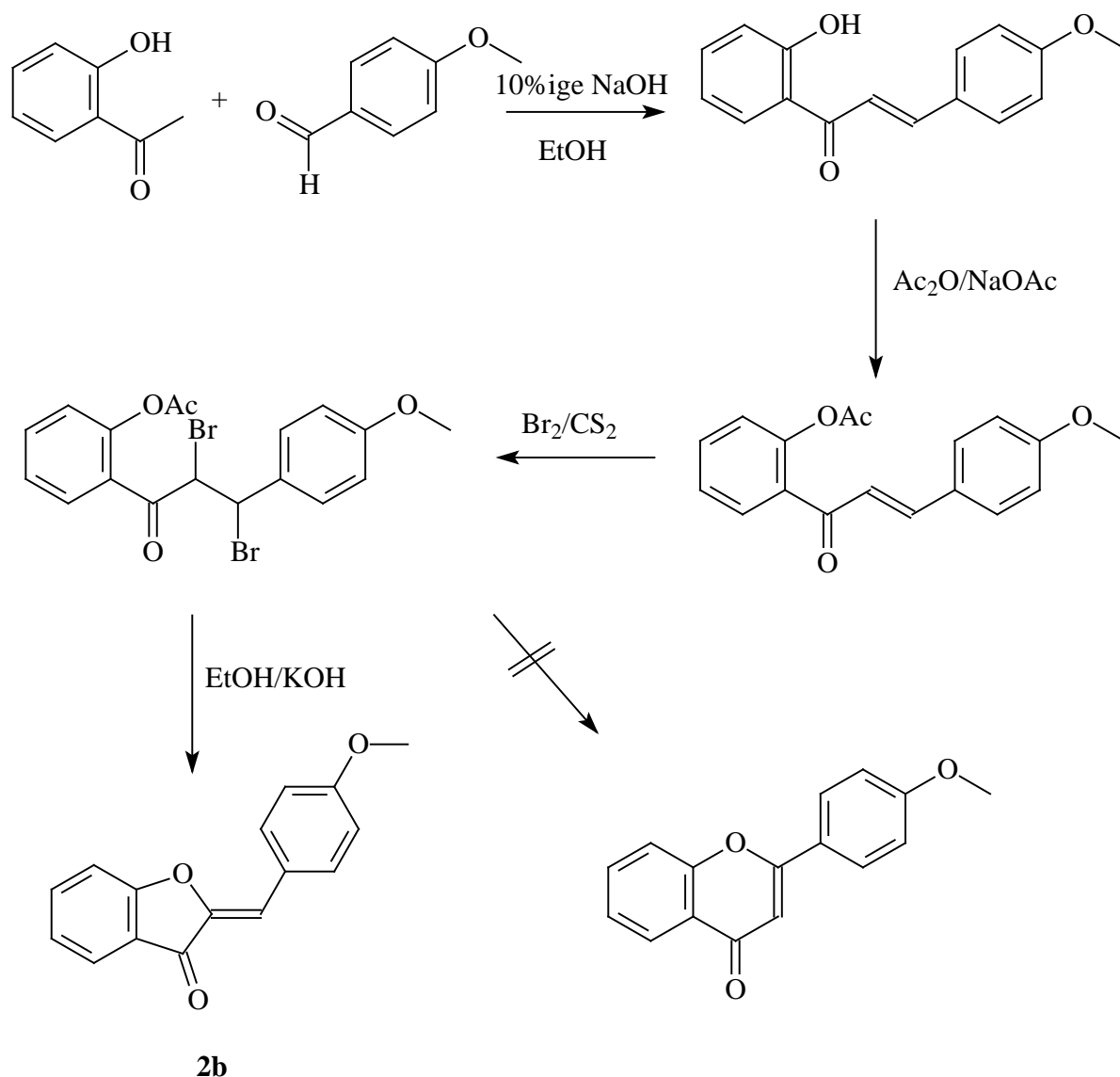
**Abb. 9**

Die Kopplungskonstanten von  $J = 16\text{ Hz}$  für die beiden Dubletts des  $\alpha$ - und des  $\beta$ -Protons beweisen, dass die beiden synthetisierten Chalkone in der (*E*)- Konfiguration vorliegen. Im Massenspektrum des 4-Chlorchalkons **3a** wurde neben dem Molpeak  $m/z\ 258\ [\text{M}]^+$  ( $^{35}\text{Cl}$ ) ein Ion  $m/z\ 147$  ( $^{35}\text{Cl}$ ) registriert. Dies entspricht einem Fragment  $m/z\ 111\ [\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}]$ . Das Chalkon **3b** zeigt Peaks bei  $254\ [\text{M}]^+$  und  $134\ [\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_8\text{O}]$ .

### 3.2 Darstellung der Aurone

Aurone, die man ebenfalls zu den Flavonoiden zählt, sind Verbindungen, die erstmals 1943 [4] als goldgelbe Pigmentfarbstoffe aus Blütenblättern von *Coreopsis grandiflora* isoliert wurden. Ihre Bezeichnung als Aurone erhielten sie 1954 durch Bate-Smith und Geissman [5]. Herstein und Kostanecki [6] synthetisierten 4-Anisyliden-cumaranon, indem sie Anisaldehyd mit *o*-Hydroxyacetophenon in 10%iger, ethanolischer Natronlauge miteinander reagieren ließen, die phenolische OH-Gruppe acetylierten, um Kernbromierung zu vermeiden, Brom an

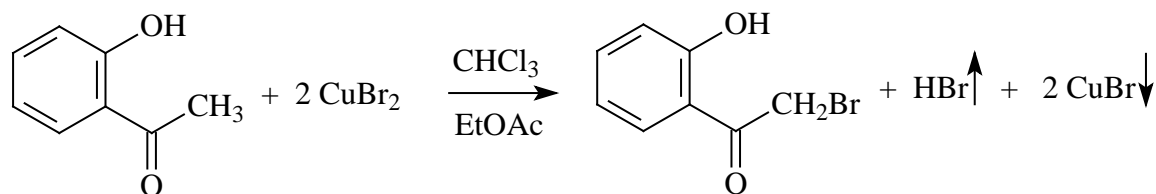
die olefinische Doppelbindung addierten und schließlich den Ringschluss zum 4'-Methoxybenzyliden-cumaran-3-on vollzogen (Schema 3).



**Schema 3**

Hier erfolgte die Synthese der Aurone aus 3-Cumaranon als Methylene-Komponente und den aromatischen Aldehyden durch Knoevenagel-Kondensation.

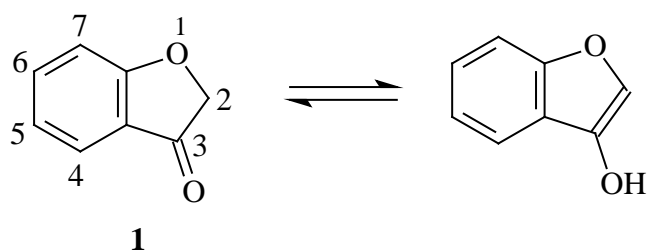
Zunächst wurde *o*-Hydroxyacetophenon in Gegenwart von Kupfer(II)-bromid in Chloroform/Ethylacetat in der Seitenkette bromiert [1]. Diese Reaktion zeigt hohe Selektivität bei der Bromierung von Hydroxyacetophenonen, indem nur die Seitenkette substituiert wird und führt zu fast quantitativen Ausbeuten. Kernbromierungsprodukte werden unter diesen Reaktionsbedingungen nicht gebildet.



Schema 4

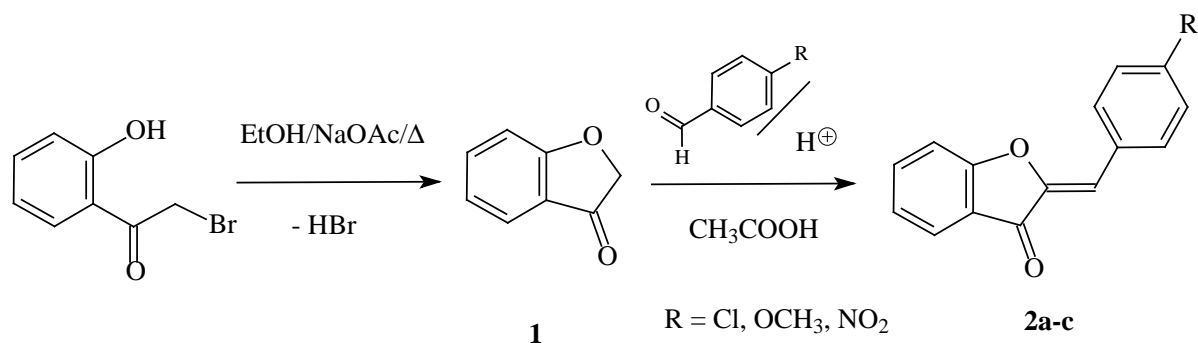
Das erhaltene 2-Brom-2'-hydroxyacetophenon wurde in EtOH in Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat unter HBr-Abspaltung zum Cumaran-3-on cyclisiert [2]. Um die Ausbeute zu erhöhen, kann für die Bromierung auch  $\text{Br}_2/\text{AcOH}$  und für die Cyclisierung  $\text{NaOAc}/\text{DMF}$  verwendet werden.

NMR-spektroskopische Untersuchungen [3], die an **1** durchgeführt wurden, belegen das Vorliegen der Ketoform.



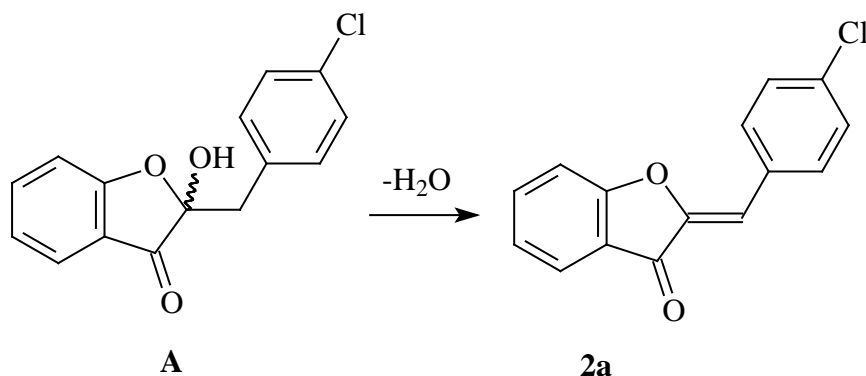
Schema 5

Um nun die substituierten Aurone zu erhalten, wurde das 1-Benzofuran-3(2*H*)-on durch eine Knoevenagel-Kondensation der aktivierten Methylen-Komponente mit äquimolaren Mengen des aromatischen Aldehyds in Eisessig unter Zusatz katalytischer Mengen konz. HCl umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man die entsprechend substituierten Aurone in guten Ausbeuten.



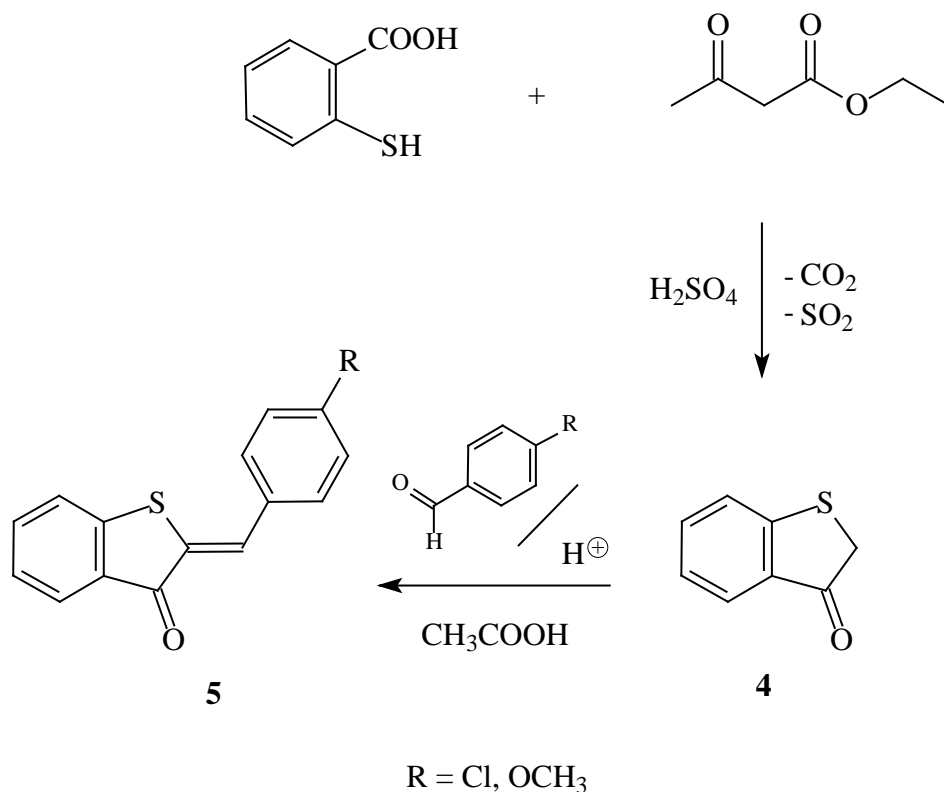
Schema 6

Interessanterweise konnte das 2-(4-Chlorbenzyliden)-benzofuranon **2a** [11] aus der marinen Braunalge *Spataglossum variabile* isoliert werden. Die Auronstruktur konnte durch  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  Daten sowie IR- und UV-spektroskopische Daten bewiesen werden. Man findet im Massenspektrum  $[\text{M}]^+$  bei 256 und einen Basispeak bei 140, was dem Fragment  $[\text{C}_8\text{H}_9\text{Cl}]$  entspricht. Daneben isolierte man eine weitere Verbindung **A**, die im Massenspektrum den Molpeak 274 zeigte. Man registriert als weiteres Fragment  $m/z$  256. Die Differenz von 18 deutet formal auf eine Addition von  $\text{H}_2\text{O}$  hin, das bei der Fragmentierung wieder abgespalten wird und einen Basispeak bei 140, der auch im Spektrum des Aurons auftritt. Im  $^{13}\text{C-NMR}$  erkennt man zwei Signale im tiefen Feld bei  $\delta = 103.4$  und  $169.0$ , woraus auf eine quartäre Hydroxyl- und Keton-Funktion zu schließen war (Schema7).



Schema 7

## 3.3 Darstellung der Thioaurone

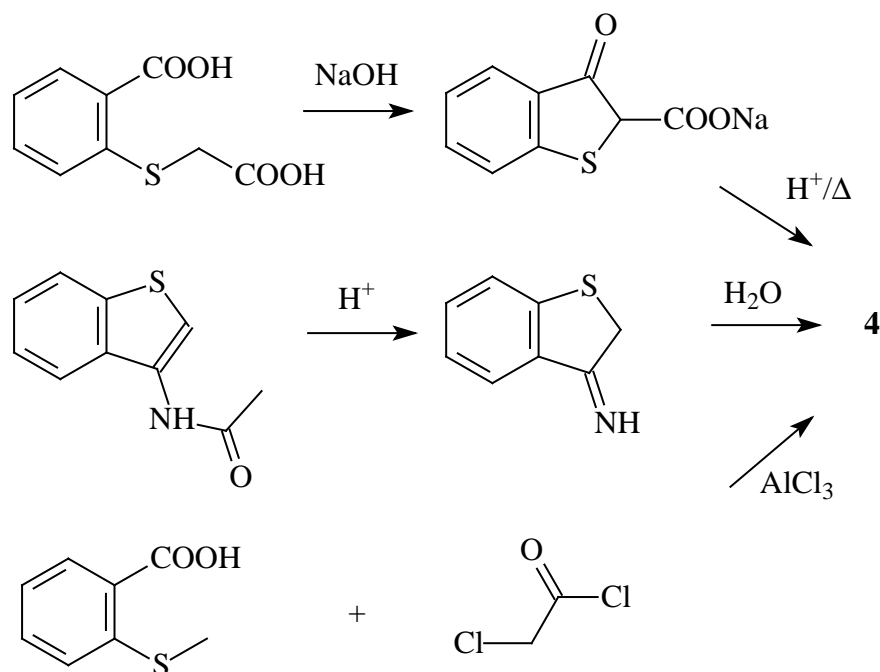


## Schema 8

Als Vorstufe der Thioaurone wurde nach Friedländer [21] zunächst das 1-Benzothiophen-3(2*H*)-on (**4**) hergestellt. Dabei wurde Thiosalicylsäure mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bei 40 °C unter Ringschluss zum Benzothiophen unter CO<sub>2</sub>/SO<sub>2</sub>-Abgabe umgesetzt und danach der Wasserdampfdestillation unterworfen. Die Ausbeuten erwiesen sich hier als sehr gering. Das so erhaltene Thioindoxyl wurde sofort weiter verarbeitet, da es an der Luft oxidativ leicht zu rot gefärbtem Thioindigo dimerisiert [22].

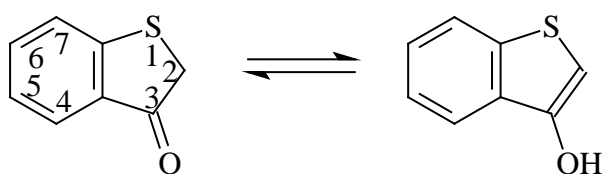
Thioindoxyl wurde auch durch saure Hydrolyse von 3-Acetylaminonaphthen oder durch Ringschluss von 2-Carboxyphenylthioglykolsäure in NaOH und anschließende Decarboxylierung erhalten. Alternativ ist die Verbindung auch zugänglich durch intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung von *S*-Methylthiosalicylsäure mit Chloracetylchlorid in Gegenwart von AlCl<sub>3</sub> [23].





Schema 9

Die Struktur von **4** konnte anhand <sup>1</sup>H-NMR spektroskopischer Daten bestätigt werden. Es sind zwei Formen durch Keto-Enol-Tautomerie möglich:



Schema 10

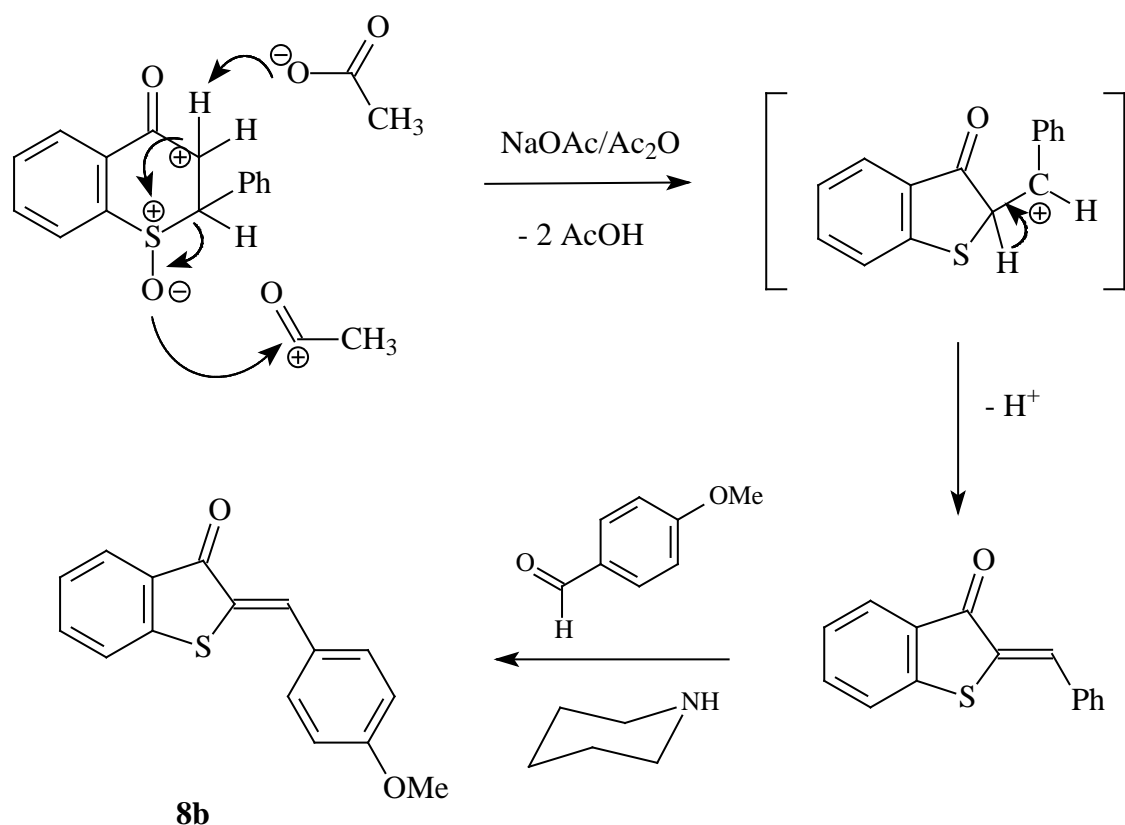
Interessant war hier, ob der Austausch des Heteroatoms Sauerstoff durch Schwefel - im Vergleich zum Sauerstoff-analogen 3-Cumaranon **1** einen Einfluss auf das Tautomeriegleichgewicht hat. <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen von Görlitzer [3] ergaben, dass bei Thioindoxyl die Polarität des Lösemittels einen Einfluss auf das Gleichgewicht hat. So erscheint nur ein Singulett für die CH<sub>2</sub>-Gruppe der Ketoform, wenn in CCl<sub>4</sub> vermessen wird. In [D<sub>6</sub>]DMSO registrierte man zusätzlich zu dem Signal der Methylengruppe noch ein Singulett für ein olefinisches Proton bei δ = 6.46. Das enolische Proton war durch das Austauschphänomen nicht zu erkennen. Die Integration der Signalintensitäten ergab ein (7 : 3)- Verhältnis von Keto- zu Enolform.

Man findet bei 1701 cm<sup>-1</sup> im IR-Spektrum das Signal für die C=O-Valenzschwingung, was eindeutig für die Ketoform spricht. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> zeigt 2 Dubletts und 2

Triplets für die vier aromatischen Protonen und ein Singulett für 2H bei  $\delta = 3.78$ . Ein Singulett für eine OH-Gruppe oder ein olefinisches Proton, das für die Enol-Form sprechen würde, sind nicht vorhanden. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR (DEPT) wird ein Signal bei  $\delta = 39.1$  für eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe registriert, das das Vorliegen des Thioindoxyls in der Ketoform beweist.

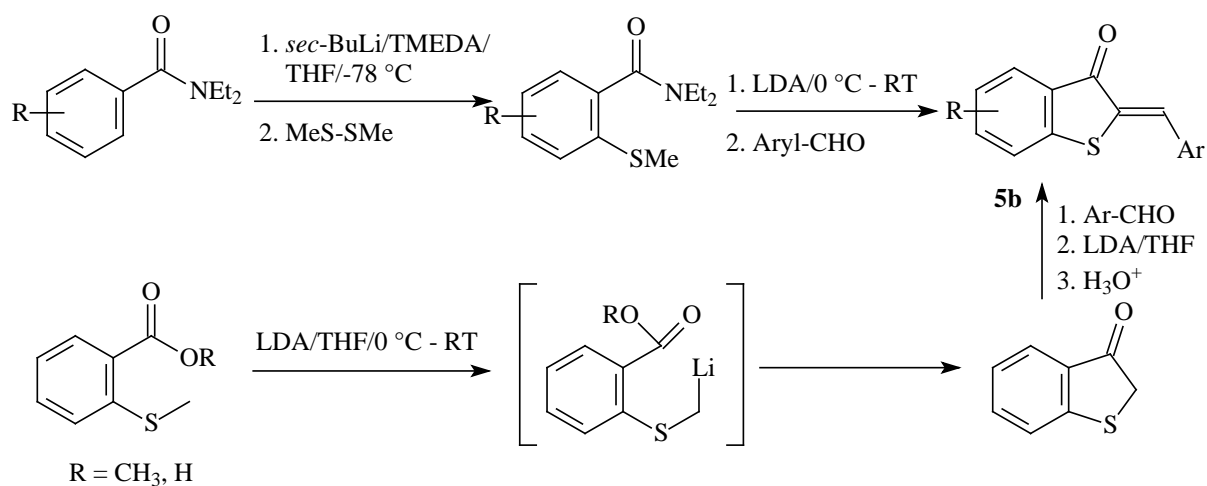
Das Thioindoxyl wurde dann sofort durch saure Katalyse in Gegenwart von  $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{HCl}$  mit 4-Chlor- bzw. 4-Methoxybenzaldehyd analog zur Synthese der Sauerstoff-analogen Aurone umgesetzt, wobei relativ gute Ausbeuten erzielt wurden. Verantwortlich für die gute Reaktivität ist die stark aktivierte, acide Methylengruppe, die sich mit aromatischen Aldehyden leicht umsetzen lässt.

Alternativ können Thioaurone aus 2-Aryl-thioflavanon-S-oxiden [25] unter Ringverengung durch Pummerer-Reaktion gewonnen werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass aus dem entstandenen Thioauron durch Erhitzen mit 4-Methoxybenzaldehyd in Piperidin das 4'-Methoxythioauron entsteht (Schema 11).



Schema 11

Thioaurone können auch in einer Eintopf-Reaktion erhalten werden [26]. Dabei werden *N,N*-Diethylarylamide mit Dimethyldisulfid in Gegenwart von *sec*-BuLi in THF zum *N,N*-Diethyl-2-methylsulfanylarylamid umgesetzt. Schließlich wird mit LDA die acide Methylgruppe des Methylsulfanylsubstituenten zum Carbanion deprotoniert. Durch einen elektrophilen Angriff des Carbonyl-Kohlenstoffs erfolgt die Cyclisierung zum Thioindoxyl und gleichzeitige Knoevenagel-Kondensation mit dem aromatischen Aldehyd. Eine ähnliche Methode [28] führt, ausgehend von Methylthiosalicylsäuremethylester und dem aromatischen Aldehyd, eine Umsetzung mit LDA in THF durch, woraus nach Ansäuern das entsprechende Thioauron erhalten wird. Die Reaktion läuft über mehrere Zwischenstufen, wobei zunächst über eine  $\alpha$ -Metallierung der CH-aciden Methylgruppe Thioindoxyl und dann durch Kondensation mit dem aromatischen Aldehyd das gewünschte Thioauron entsteht.



Schema 12

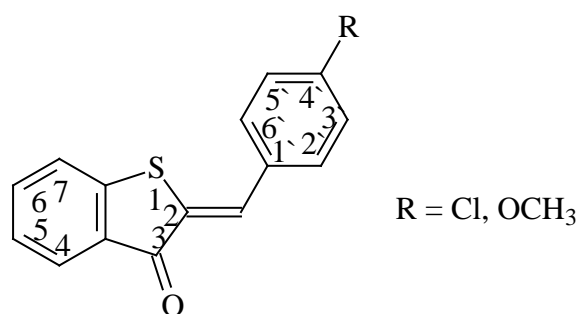


Abb. 9

Die so erhaltenen Thioaurone **5** weisen aufgrund ihrer  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonstruktur eine charakteristische goldgelbe Farbe auf und zeigen im UV-Spektrum zwei Maxima im Vis-Bereich [29]. Im IR-Spektrum erkennt man bei beiden Thioauronen die C=O-Valenz bei ca.  $1680\text{ cm}^{-1}$ . Das olefinische Proton erscheint im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum  $\delta = 7.9$ . Ferner registriert man jeweils zwei Doppeldoublets mit einem für *p*-substituierte Aromaten typischen Dacheffekt. Das 4'-Methoxythioauron zeigt aufgrund des +M-Effektes für die 3',5'-H das Signal  $\delta = 7.02$  und für die 2',6'-H bei 7.68. Das 4'-Chlorthioauron zeigt die umgekehrte Reihenfolge: Die 2',6'-H findet man im hohen Feld bei  $\delta = 7.43$ , die 3',5'-H sind durch den stark ausgeprägten -I-Effekt zu tieferem Feld zu  $\delta = 7.61$  verschoben. Im  $^{13}\text{C-NMR}$  erscheint in beiden Thioauronen bei  $\delta = 188$  das Resonanzsignal des Carbonyl-C. Beim 4'-Chlorthioauron findet man im Massenspektrum  $m/z$  272  $[\text{M}]^+$  ( $^{35}\text{Cl}$ ) und 237, das der Abspaltung des Chlors am C4' entspricht. Beim 4'-Methoxythioauron sind wie beim 4'-Methoxyauron zwei Hauptzerfallsschritte typisch: Eliminierung von  $\text{CH}_3$ , das bedeutet von 268  $[\text{M}]^+$  nach 253 und Abspaltung von  $\text{OCH}_3$  nach 237.

### 3.4 Stereochemie der Aurone und Thioaurone

Aurone und Thioaurone weisen als gemeinsames Strukturelement ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton auf und können grundsätzlich in zwei stereoisomeren Formen, der (*E*)- und der (*Z*)-Form, vorkommen:

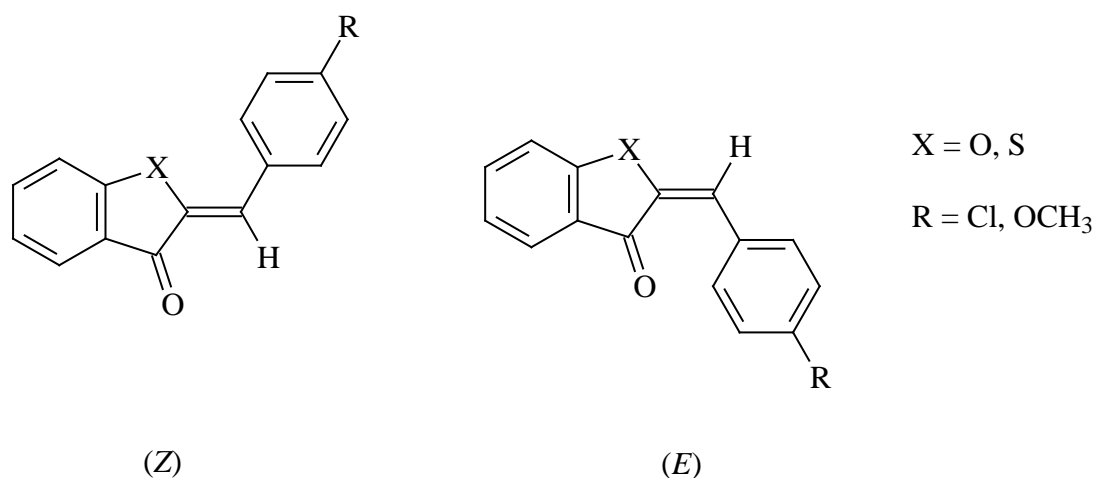
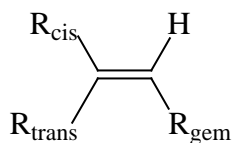


Abb. 10

Im gleichen Zusammenhang kann auch die Bezeichnung *cis/trans*-Isomerie verwendet werden. Deswegen ist es sinnvoll anzugeben, aufgrund welcher Lage der Substituenten die entsprechende Benennung vorgenommen wird. In dieser Betrachtung bedeutet (*Z*) *trans*-ständige und (*E*) *cis*-ständige Anordnung der Carbonylfunktion und des Aryl-Substituenten. Anhand der UV-Spektren ist es nicht möglich, zwischen (*Z*)- und (*E*)-Form zu unterscheiden, weil die Verbindungen zu ähnliche Absorptionsmaxima zeigen. Huke und Görlitzer [3] untersuchten als erste die Stereochemie der Aurone und Thioaurone anhand von  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Hierzu wurde die chemische Verschiebung des olefinischen Protons herangezogen. Diese wurde näherungsweise auf der Basis von trisubstituiertem Ethylen nach einer Inkrementmethode berechnet [12]:

$$\Delta(\text{ppm}) = \delta_{\text{Ethylen}} + \sum_i Z_i, \quad \delta_{\text{Ethylen}} = 5.28 \text{ ppm}$$

wobei  $Z_i$  die jeweiligen Substituenten  $R_{cis}$ ,  $R_{trans}$  und  $R_{gem}$  darstellen (s. Tabelle 2)



X	( <i>Z</i> )	( <i>E</i> )
O	6.59	6.93
S	7.60	7.34
$\Delta\delta$ (ppm)	1.01	0.41

**Tabelle 2**

Neuere Inkrement-Systeme [8] ziehen andere Werte für die 3 Substituenten heran:

$$\delta \text{ (ppm)} = 5.25 + I_{gem} + I_{cis} + I_{trans}$$

Dadurch ergeben sich bei der Abschätzung für die chemische Verschiebung des  $\beta$ -Protons kleine Unterschiede:

X	(Z)	(E)
O	6.75	6.90
S	7.62	7.21
$\Delta\delta$ (ppm)	0.87	0.31

**Tabelle 3**

Vergleicht man beide Inkrementensysteme, sind zwar Unterschiede vorhanden, aber die Differenz zwischen (Z)- und (E)-Form der Aurone und Thioaurone zeigt mit 0.60 für [12] und 0.56 für [8] fast den gleichen Wert. Sowohl die alte Methode als auch die neuere Methode kann als Kriterium herangezogen werden, in welcher Konfiguration die hier synthetisierten Aurone vorliegen.

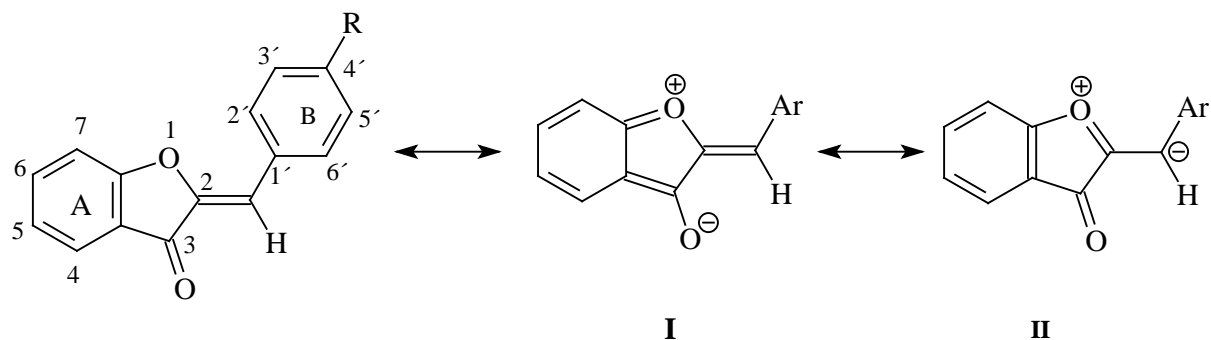
Tabelle 4 gibt die tatsächlich ermittelte Verschiebung der olefinischen Protonen von 4'-Chlor und 4'-OCH<sub>3</sub>-Auronen sowie den entsprechenden Thioauronen wieder:

Substitution	Auron ( $\delta$ ppm)	Thioauron ( $\delta$ ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
4-OCH <sub>3</sub>	6.82	7.94	1.12
4-Cl	6.79	7.87	1.08

**Tabelle 4**

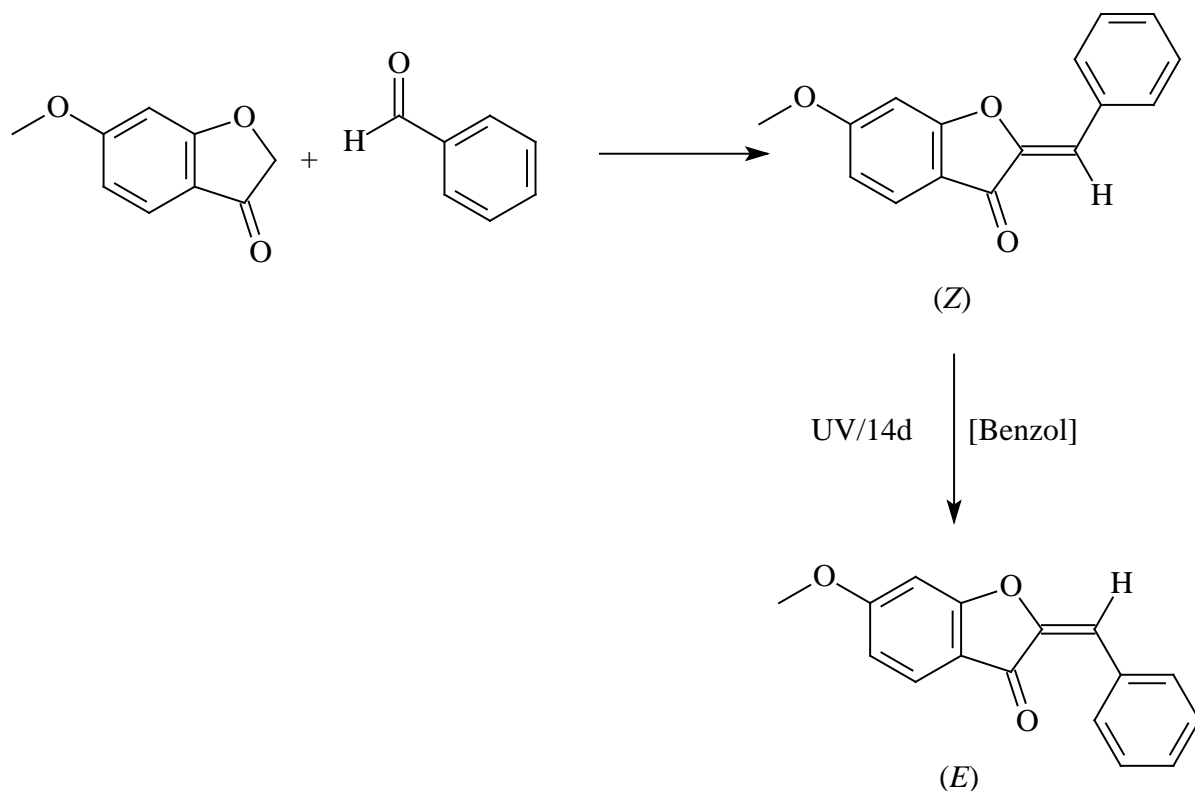
Die erhaltenen Differenzen  $\Delta\delta = 1.12$  bezogen auf die 4'-Chlor- und  $\Delta\delta = 1.08$  für die 4'-Methoxy-Derivate beweisen eindeutig, dass sowohl die Aurone als auch die Thioaurone in der (Z)-Form vorliegen müssen.

Hastings und Heller untersuchten 1972 die Stereochemie von methylsubstituierten Auronen, wobei sie Studien an (*Z*)- und (*E*)-Isomeren durchführten [14]. Das olefinische  $\beta$ -Proton zeigte wie in den Studien von O'Sullivan bei beiden Isomeren ähnliche chemische Verschiebungen. Auch die UV-Spektren zeigten zu ähnliche Absorptionsmaxima, um daraus auf die Konfiguration schließen zu können. Dipolmoment-Messungen an (*Z*)- und (*E*)-Isomeren von 2-Benzyliden-benzofuran-3(2*H*)-onen und deren *p*-Chlor-Derivaten in Benzol erbrachten auch nicht den eindeutigen Beweis für die Stereochemie. Die (*E*)-Isomere wurden durch Photoisomerisierung der (*Z*)-Isomere durch Bestrahlung bei 365 nm in Benzol erhalten. Durch quantitative katalytische Hydrierung beider Isomere zu 2-Benzyl-benzofuran-3(2*H*)-onen ließ sich die Entstehung anderer Nebenprodukte ausschließen. Wie (*E*)-2-Arylidenindanone ( $X = CH_2$ ) zeigten (*Z*)-Aurone eine charakteristische Absorption im IR-Spektrum bei 1650-1670  $cm^{-1}$ , die aber in den Spektren der Photoisomere nur schwach oder gar nicht vorhanden war. Weitere IR-Studien an durch säurekatalysierte Kondensation von aromatischen Aldehyden mit Benzofuran-3(2*H*)-onen entstandenen Auronen unterstrichen die ausnahmslose Entstehung der (*Z*)-Isomere aufgrund der Tatsache, dass beide Isomere Unterschiede in den Absorptionsmaxima zwischen 1500 und 1700  $cm^{-1}$  zeigten. Hastings und Heller machten nicht den entschirmenden Effekt der Carbonylgruppe (**I**) für die Tieffeldverschiebung der 2',6'-Protonen im  $^1H$ -NMR-Spektrum bei den *cis*-Isomeren verantwortlich, sondern vermuteten einen abschirmenden Effekt des Sauerstoffatoms (**II**), der zur Hochfeldverschiebung der  $\beta$ -Protonen in (*Z*)- und (*E*)-Isomeren führt (Schema 13). Sie beriefen sich dabei auf Arbeiten von Feeney [15], welche beschreiben, dass terminale olefinische Protonen von Vinylethern, die als Teilstruktur in Auronen vorhanden sind, in höherem Feld ein Signal ergeben als einfache Alkene und das das *trans*-ständige Proton im Vergleich zu den *cis*-ständigen das gleiche Verhalten zeigt. Zur Erläuterung des Sachverhalts dient die Struktur **II**: Der mesomere Effekt des Ring-Sauerstoffs verursacht die Abschirmung der  $\beta$ -Protonen innerhalb der beiden Isomere, das in dieser Form durch die positive Ladung entstandene verbliebene Elektronenpaar des Ring-Sauerstoffs bewirkt aber eine Entschirmung der  $\beta$ -Protonen in den (*E*)-Auronen und der 2',6'-Protonen in den (*Z*)-Auronen.



Schema 13

1973 bestätigte O'Sullivan [13] durch weitere NMR-spektroskopische Untersuchungen an Auronen, dass alle synthetisch hergestellten und natürlich vorkommenden Aurone in der (*Z*)-Konfiguration, also mit transständiger Anordnung der Carbonylfunktion und des Arylrestes, vorliegen. Durch säurekatalysierte Kondensation von 6'-Methoxycumarin-3-on mit Benzaldehyd wurde das (*Z*)-6-Methoxyauron hergestellt und durch Bestrahlung mit UV-Licht in das geometrische (*E*)-Isomer umgewandelt. (Schema 14). Die Analyse des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums bezüglich der Lage des olefinischen Protons ergab keinen deutlichen Unterschied. Als weiteres Kriterium wurde die chemische Verschiebung der 2',6'-Protonen herangezogen. In der (*E*)-Form erscheinen diese Protonen bei tieferem Feld als in der (*Z*)-Form, wobei ein entschirmender Effekt der Carbonylgruppe zugrunde gelegt wurde.



Schema 14



Der absolute Strukturbeweis für die Konfiguration der Aurone gelang 1975 Heller [16]. Die Röntgenkristallstrukturanalyse von 4'-Methoxyauron lieferte den Beweis dafür, dass sowohl synthetische als auch natürliche Aurone in der (*Z*)-Form vorliegen. Die kristallographischen Daten des untersuchten 4'-Methoxyaurons bewiesen, dass es sich bei Auronen um planare Moleküle handelt. Der anisotrop entschirmende Effekt der Carbonyl-Gruppe bewirkt, dass das Signal des *cis*-ständigen olefinischen Protons in der (*Z*)-Form bei tieferem Feld (ca. 1 ppm) erscheint als bei *trans*-Anordnung in der (*E*)-Form.

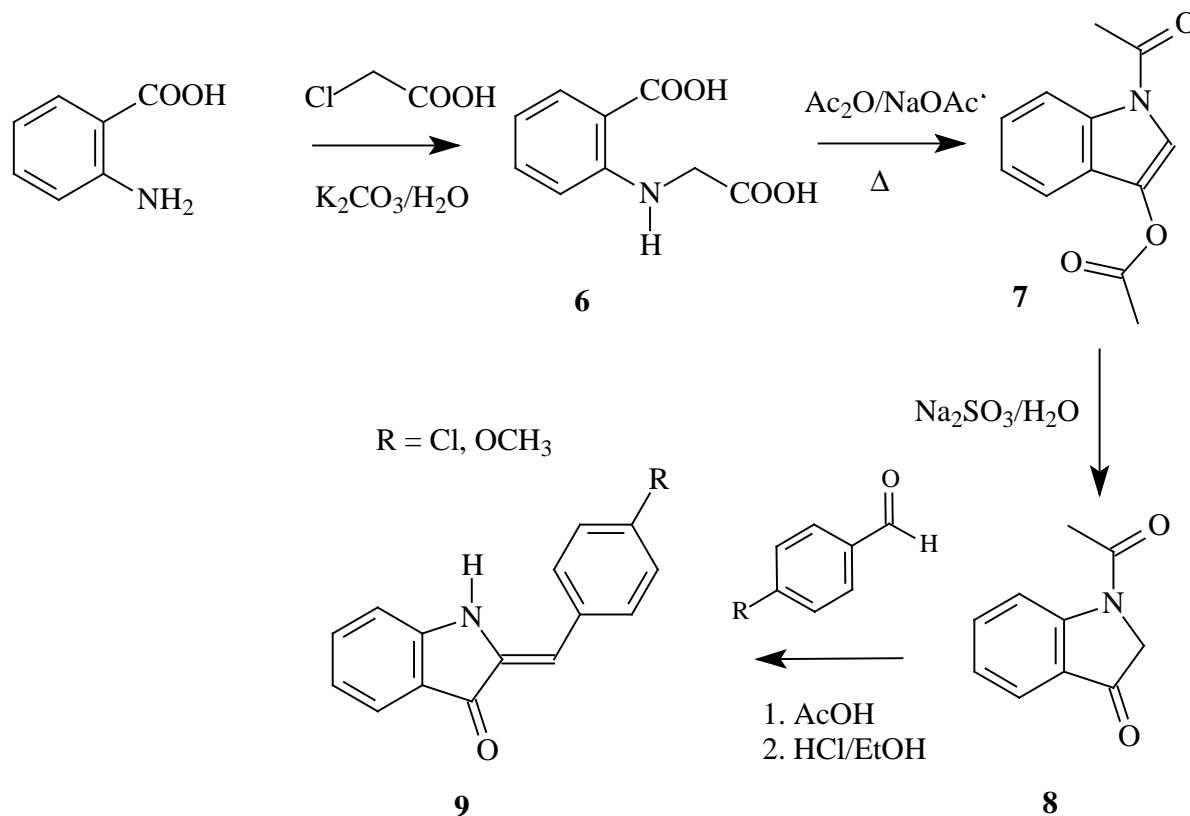
Ward [17] führte 1979  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopische Untersuchungen an verschiedenen methylsubstituierten 4'-Methoxyauronen durch. So ergab der Vergleich der chemischen Verschiebung des  $\beta$ -C-Atoms zwischen der (*Z*)- und der (*E*)-Form jeweils eine deutliche Tieffeldverschiebung von  $\Delta \delta = \sim 10$  ppm des (*E*)-Isomers gegenüber dem (*Z*)-Isomer: die (*Z*)-Isomere absorbierten bei ca.  $\delta = 112$ , die (*E*)-Isomere bei ca.  $\delta = 121$ . Die Unterschiede in den Resonanzen an anderen C-Atomen waren nur minimal. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie kann demnach wie die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie anhand der Lage des  $\beta$ -C-Atoms bzw.  $\beta$ -H festlegen, in welcher Konfiguration das Auron vorliegt. In Tabelle 5 sind die Verschiebungen des  $\beta$ -C angegeben. Sowohl das 4'-Cl- als auch das 4'-OCH<sub>3</sub>-Auron liegen also nach o.g. Beobachtungen in der (*Z*)-Form vor.

Substitution	Auron ( $\delta$ ppm)
4-Cl	111.58
4-OCH <sub>3</sub>	112.79

**Tabelle 5**

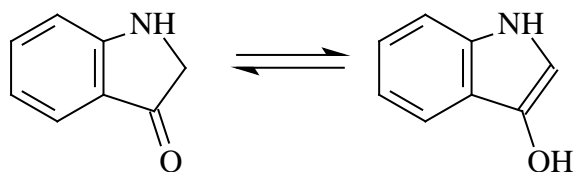
Analog den Auronen können Thioaurone sowohl (*Z*)-als auch (*E*)-Isomere bilden. Anhand von  $^1\text{H}$ -NMR-Experimenten mit Verschiebungsreagenzien wie Tris-(dipivaloylmethanato)-europium [26] konnte bei allen synthetisierten Thioauronen ausschließlich die (*Z*)-Form nachgewiesen werden.

## 3.5 Darstellung der Indogenide



Schema 15

Basierend auf einer Patentvorschrift aus dem Jahre 1891 [31,32] erhielt man durch Einwirkung von Monochloressigsäure auf Anthranilsäure in einer wässrigen Lösung von  $K_2CO_3$  und anschließendem Ansäuern Phenylglycin-*o*-carbonsäure (**6**). Durch Cyclisierung in siedendem  $Ac_2O$  unter Zusatz von NaOAc gelangte man zu *N,O*-Diacetylindoxyl (**7**) [33,34]. Indoxyl kann wie 3-Cumaranon und Thioindoxyl durch Keto-Enol-Tautomerie in 2 Formen vorliegen:



Schema 16

Durch die Bildung des Enolesters einerseits, die Acylierung des *N*-Atoms andererseits wurde eine vorzeitige Oxidation des Indoxyls durch Luftsauerstoff oder andere Oxidationsmittel zu Indigo unterbunden. Die beiden Acylgruppen verhalten sich unterschiedlich. Der Enolester lässt sich leichter verseifen als das Indolamid. Mit einem milden Verseifungsmittel wie Natriumbisulfit oder Natriumsulfit ließ sich der Enolester spalten, ohne dass dabei die *N*-Acylgruppe hydrolysiert wurde [35]. Das so erhaltene 1-Acetyloxyindoxyl (**8**) wurde dann mit 4-Methoxybenzaldehyd in EtOH/H<sub>2</sub>O in Gegenwart von konz. HCl oder NaOH unter gleichzeitiger Abspaltung des Acylrestes zu **9** umgesetzt. Wie bei 3-Cumaranon und Thioindoxyl weist die Methylene-Gruppe von **8** eine hohe Aktivität auf und reagiert daher leicht mit aromatischen Aldehyden. Das Vorliegen der typischen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonstruktur von **9** konnte anhand spektroskopischer Daten bestätigt werden. Man findet im IR-Spektrum bei 3324 cm<sup>-1</sup> eine scharfe Bande für das NH, bei 1683 cm<sup>-1</sup> C=O des Amids und bei 1620 cm<sup>-1</sup> die olefinische C=C-Valenzschwingung. Im UV/VIS-Spektrum wird ein Maximum bei 461 nm registriert, das aufgrund des chromophoren Systems die orangefarbene Farbe erklärt. Im <sup>1</sup>H-NMR erscheint bei  $\delta = 9.69$  das Singulett für das NH-Proton. Für die 2',6'-H wird bei  $\delta = 7.71$  ein Doppeldublett registriert, wobei die 3',5'-H zu höherem Feld bei  $\delta = 6.91$  verschoben sind. Hier wird der +M-Effekt der OCH<sub>3</sub>-Gruppe deutlich, der zu einer Abschirmung der 3',5'-Protonen führt. Das olefinische Proton ergibt bei  $\delta = 6.65$  ein Singulett, das im Vergleich mit dem des entsprechenden Aurons ( $\delta = 6.8$ ) bei ähnlicher Frequenz in Resonanz tritt, aber gegenüber dem korrespondierenden Thioauron ( $\delta = 7.8$ ) deutlich hochfeldverschoben ist. Im <sup>13</sup>C-NMR stimmt die Lage des Carbonyl-C mit  $\delta = 186$  mit dem C-3 des Thioaurons und Aurons bei  $\delta = 188$  überein. Vergleicht man aber die chemische Verschiebung des olefinischen C-Atoms in den 4'-Methoxy-Verbindungen, so ergeben sich Unterschiede:

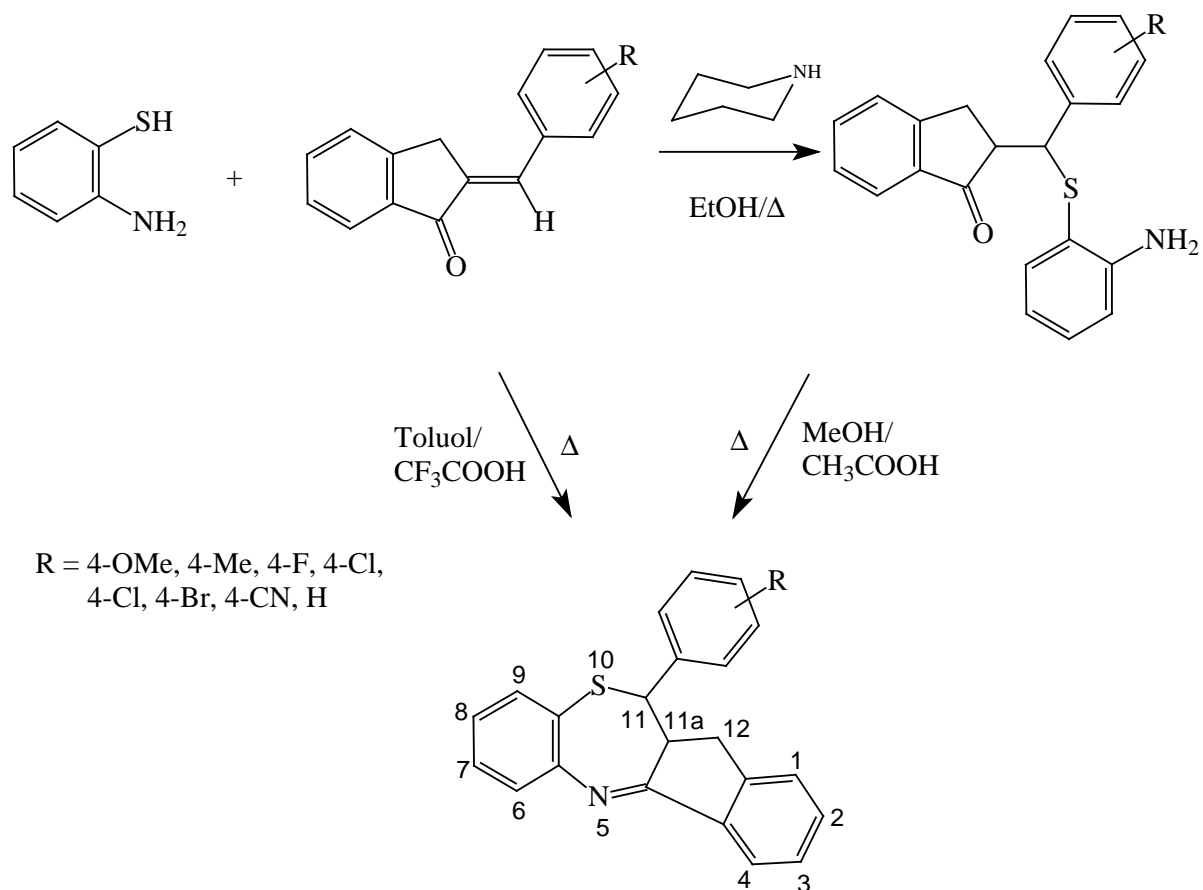
X	$\Delta$ (ppm)
O	112.91
N	110.46
S	134.91

Tabelle 6

Das 4'-Methoxyindogenid zeigt wie das 4'-Methoxyauron die Resonanz des  $\beta$ -C bei fast der gleichen chemischen Verschiebung. Die *S*-analoge Verbindung dagegen zeigt das Signal für das olefinische C-Atom um fast 25 ppm höher. Der van-der-Waalsche Radius des *S*-Atoms ist größer als der des *O*- und des *N*-Atoms und führt zu einer stärkeren Entschirmung des  $\beta$ -Protons, woraus die Tieffeldverschiebung resultiert. Die Fragmentierung im Massenspektrum entspricht dem analogen 4'-Methoxyauron und 4'-Methoxythioauron mit  $m/z$  251  $[M]^+$ , 236  $[M^+-CH_3]$  und 220  $[M^+-OCH_3]$ .

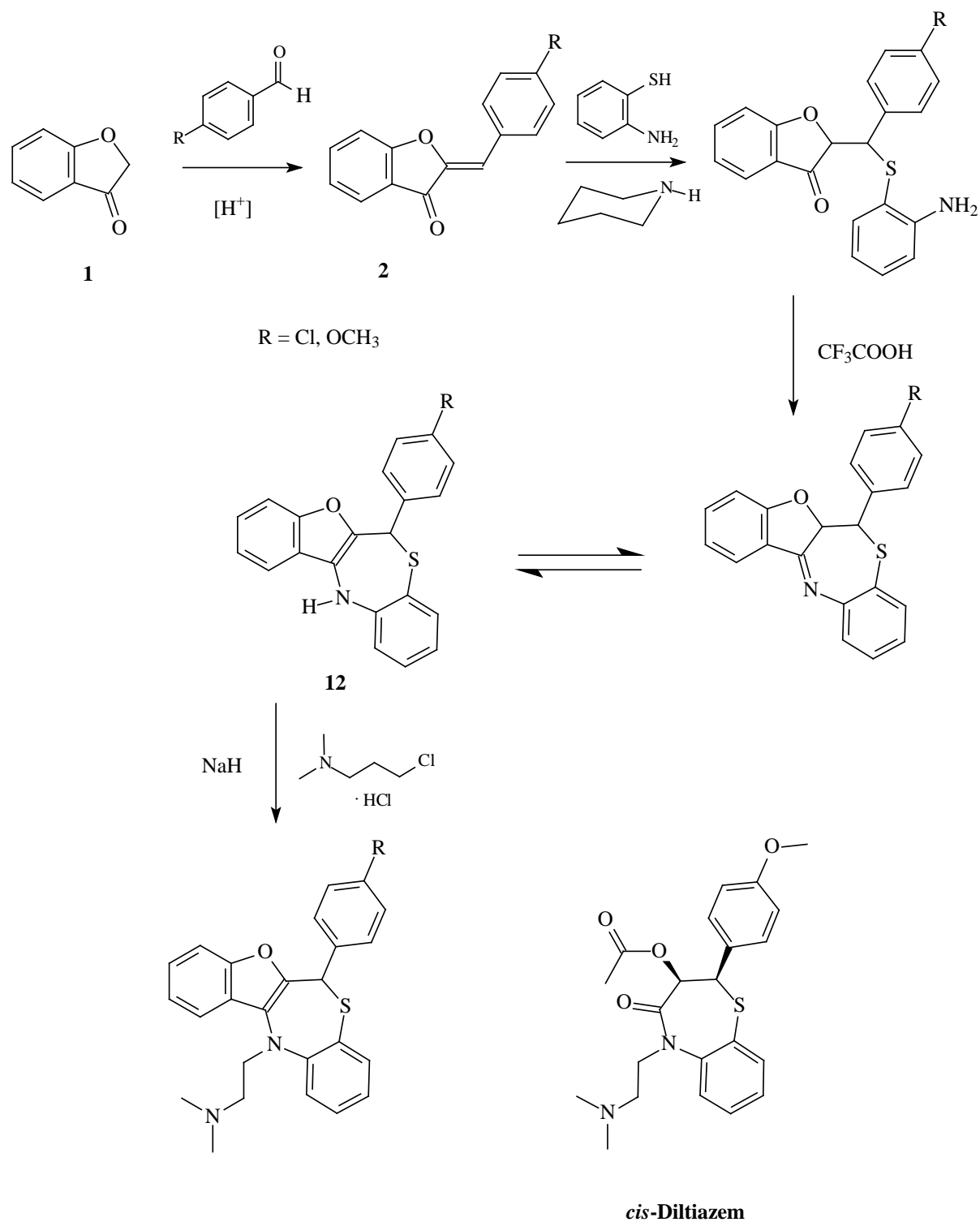
### 3.6 Darstellung der Spiroverbindungen

Von Levai [37] wurden die Carba-analogen Indeno[2,1-*c*][1,5]benzothiazepine dargestellt. Dabei wurden die aus 1-Indanon und Benzaldehyden erhaltenen (*E*)-2-Benzyliden-1-indanone in Piperidin/Ethanol mit 2-Aminothiophenol durch Michael-Addition der aciden Sulfanylgruppe an das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton umgesetzt. Durch Kondensation des primären aromatischen Amins mit dem Carbonyl-Sauerstoff des 1-Indanons in einem siedenden Gemisch aus Methanol/Essigsäure cyclisierte das Michael-Addukt zum tetracyclischen 2,4-Diaryl-2,3-dihydro-indeno[2,1-*c*][1,5]benzothiazepin. Wurde das Benzyliden-1-indanon mit 2-Aminothiophenol in Gegenwart von Trifluoressigsäure in Toluol erhitzt, so gelangte man direkt zu den tetracyclischen Indeno-benzothiazepinen. Die Struktur der Michael-Addukte als auch der Tetracyclen konnte von Levai durch IR- und  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen bestätigt werden. Charakteristisch ist die C=N-Bande bei  $1606\text{ cm}^{-1}$ . Die großen Kopplungskonstanten von  $J \sim 12\text{ Hz}$  bewiesen die *trans*-Anordnung der vicinalen Methin-Protonen 11-H, 11 $\alpha$ -H und ließen den Schluss zu, dass die Methode bevorzugt nur ein Diastereomer mit 2 chiralen Zentren der tetracyclischen Benzothiazepine hervorbringt.



Schema 17

Basierend auf dieser Synthesestrategie von Levai sollte nun versucht werden, durch Reaktion der Aurone mit 2-Aminothiophenol die Sauerstoff-überbrückten Tetracyclen zu erhalten. Die zu den Azomethinen tautomeren Enamine sollten nach Deprotonierung durch eine starke Base, *N*-Alkylierung mit 2-Chlorethyl dimethylammoniumhydrochlorid und Racematspaltung die linear anellierte Diltiazem-Derivate liefern.

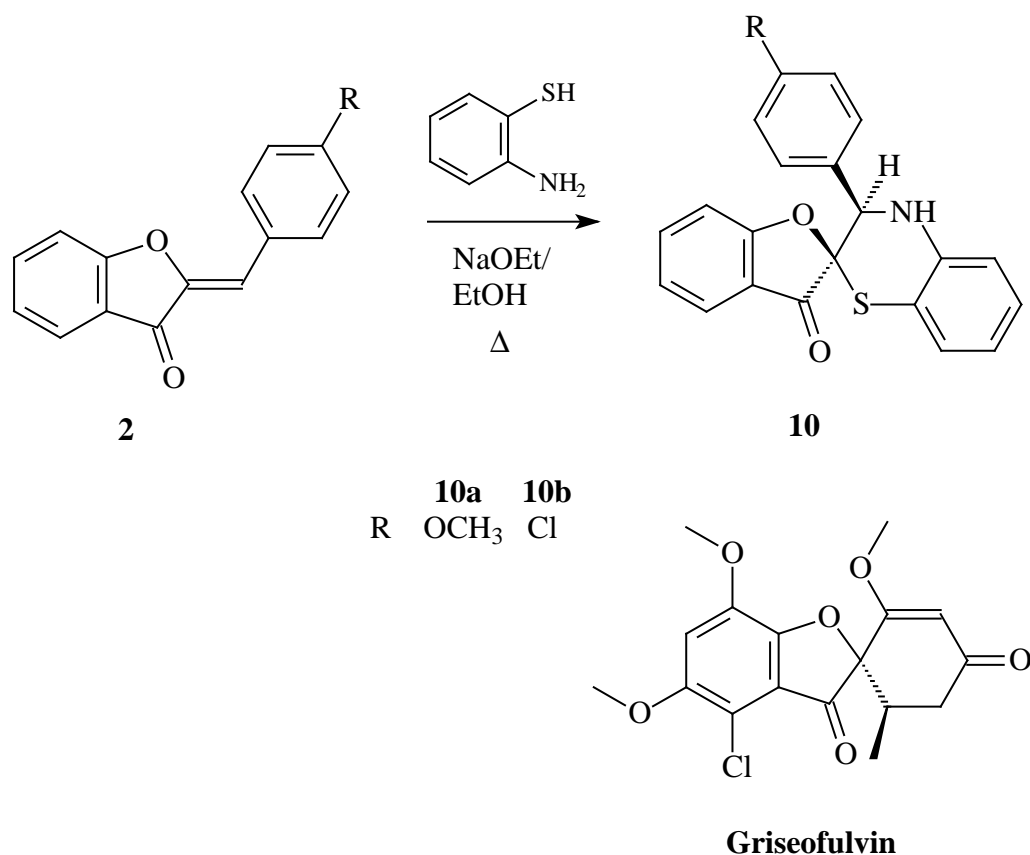


Schema 18

Setzte man **2** mit 2-Aminothiophenol und Piperidin in Ethanol um, konnten nach Aufarbeitung nur die Edukte und nicht die erwarteten Michael-Addukte erhalten werden. Erhitzen der Aurone mit 2-Aminothiophenol am Wasserabscheider führte zum gleichen Ergebnis. Wurde jedoch Natriummethanolat als Base eingesetzt, so ließen sich kristalline Produkte isolieren. Im IR-Spektrum konnte eine NH-Bande bei  $3347 \text{ cm}^{-1}$  registriert werden,

was zunächst auf das Entstehen der tautomeren Enamine hätte deuten können. Das Vorhandensein einer Carbonyl-Bande bei  $1702\text{ cm}^{-1}$  und das Fehlen der  $\text{C}=\text{N}$ -Bande über  $1600\text{ cm}^{-1}$  widerlegte diese Vermutung nicht. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurden neben 12 aromatischen Protonen ein Singulett für ein Methin-Proton bei  $\delta = 5.02$  und ein mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbares  $\text{NH}$ -Proton bei  $\delta = 6.85$  registriert. Zudem wies das EI-MS einen um zwei Masseneinheiten kleineren Molpeak auf, als für **12** erwartet wurde. Die Strukturaufklärung [38] der entstandenen Produkte gelang durch Röntgenkristallstrukturanalyse (Abb. 5 von **10a**).

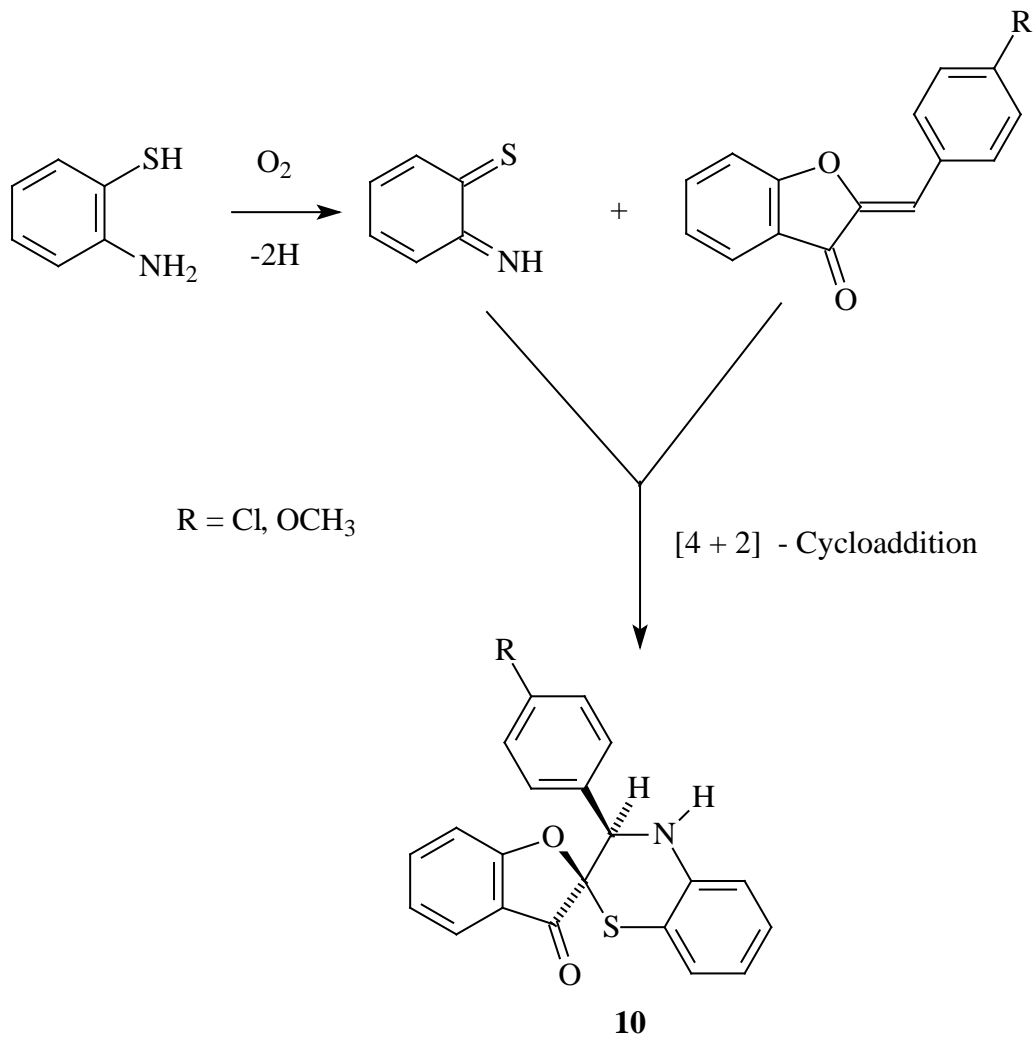
Danach liegen die isolierten kristallinen Produkte als Spiro[benzofuran-2,2`-[1,4]benzothiazine] vor. Interessant ist hier eine strukturelle Verwandtschaft mit Griseofulvin, das sich als orales Antimykotikum systemisch zur Behandlung von Lokalmykosen im Handel befindet.



### Schema 19

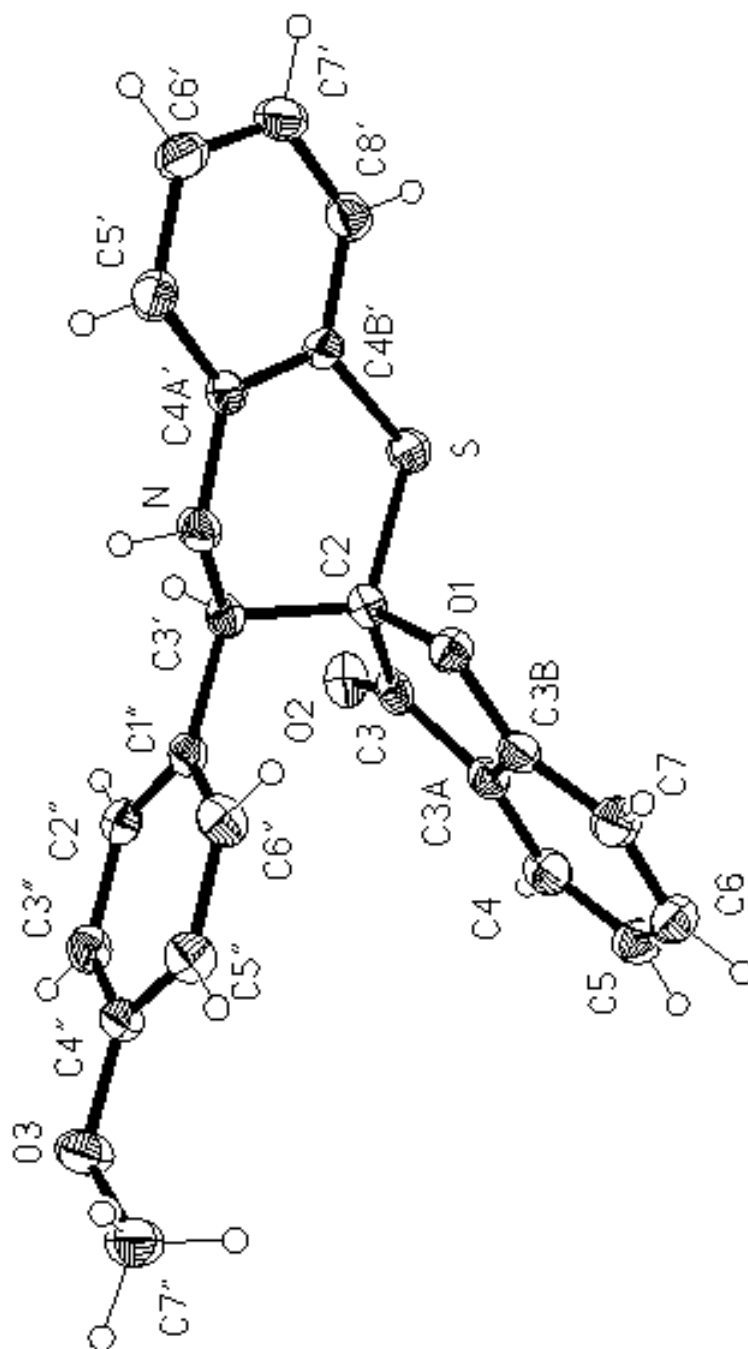
Ein möglicher Mechanismus zur Entstehung der Spiroverbindungen (Schema 20) kann wie folgt postuliert werden: Zunächst entsteht durch Dehydrierung mit Luftsauerstoff aus 2-Aminothiophenol intermediär 6-Iminocyclohexa-2,4-dien-1-thion, welches sich dann in einer [4+2]-Cycloaddition an das Auron lagert. Wie die Röntgenkristallstrukturanalyse von **10b**

beweist, ist die Reaktion regioselektiv und diastereoselektiv verlaufen (Abb. 5). Die Verbindung besitzt an den Positionen 2 und 3` des Benzothiazins zwei chirale Zentren, die beide in der (*S*)-Konfiguration vorliegen. Deutlich zu erkennen ist die verdrillte Konformation des Moleküls.



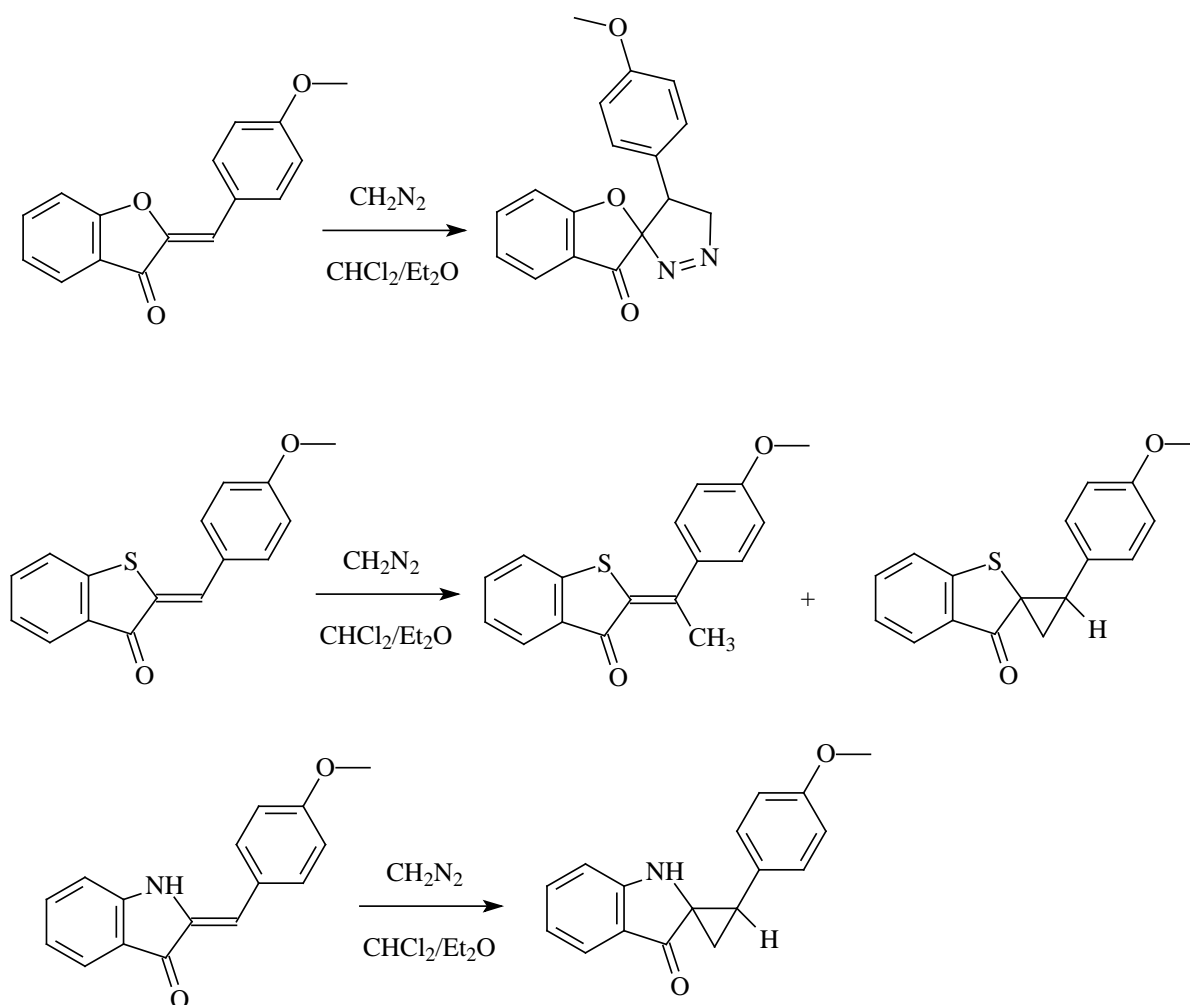
**Schema 20**





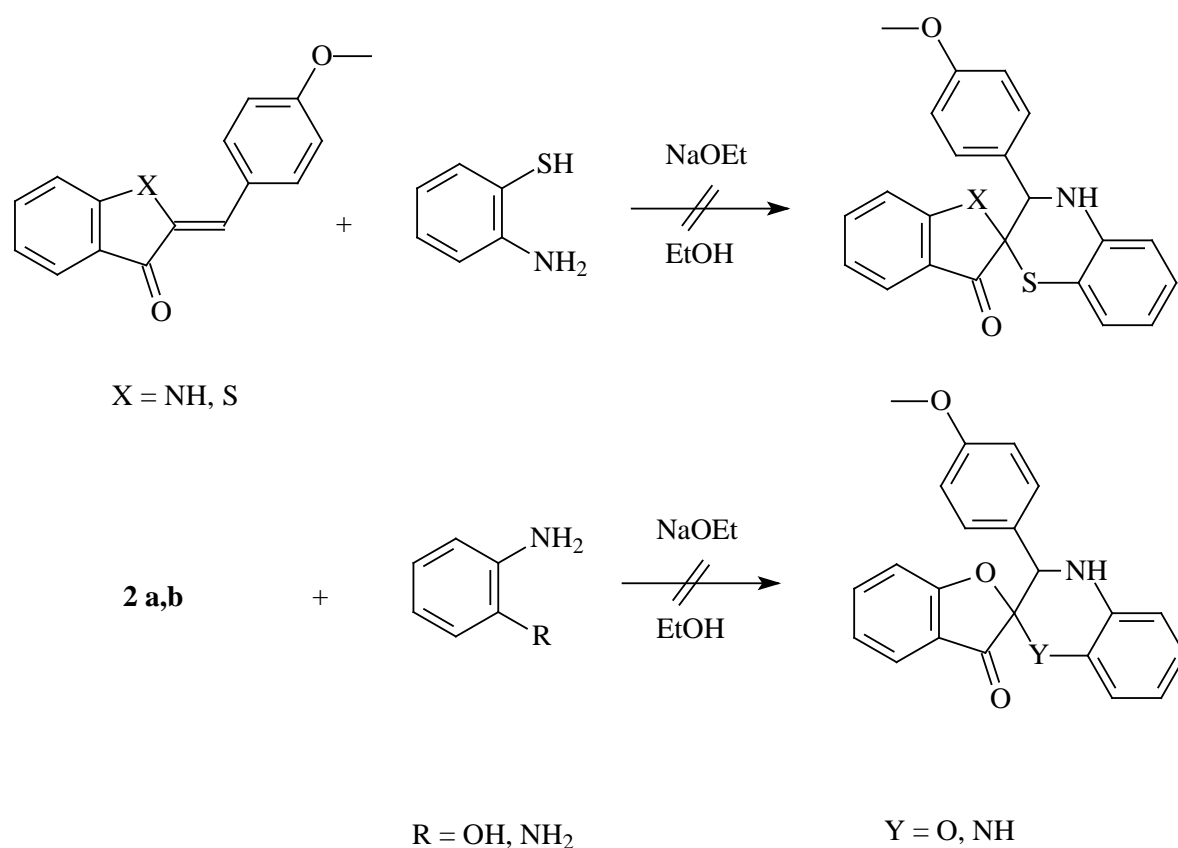
**Abb. 5** Röntgenkristallstrukturanalyse von **10b**

Die Cycloaddition an Aurone [39] unter Bildung von Spiro-Verbindungen ist bekannt, wie die Reaktion mit Diazomethan zeigt (Schema 21). In einer [1,3]-dipolaren Cycloaddition lagert sich das Diazomethan an die semicyclische Doppelbindung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons zu Spiro-1-pyrazolinen. Dieselben Resultate konnten mit (*E*)-2-Benzyliden-1-indanonem erzielt werden. Allerdings erwiesen sich die isolierten Pyrazoline als instabil. Die Thioaurone dagegen ergaben bei der Umsetzung mit Diazomethan ein Produktgemisch. Zum einen erfolgte Methylierung des olefinischen Protons unter Abspaltung von Stickstoff. Zum anderen bildeten sich Cyclopropylderivate, die auch bei den Umsetzungen mit den Indogeniden isoliert werden konnten. Mittels NOE-Experimenten und unterschiedlicher chemischer  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Methylen-Protonen des Cyclopropyl-Ringes bewies Levai [39], dass der Phenylring und der Cyclopropyl-Rest beim Thioauron und Indogenid *trans*-ständig zueinander stehen.



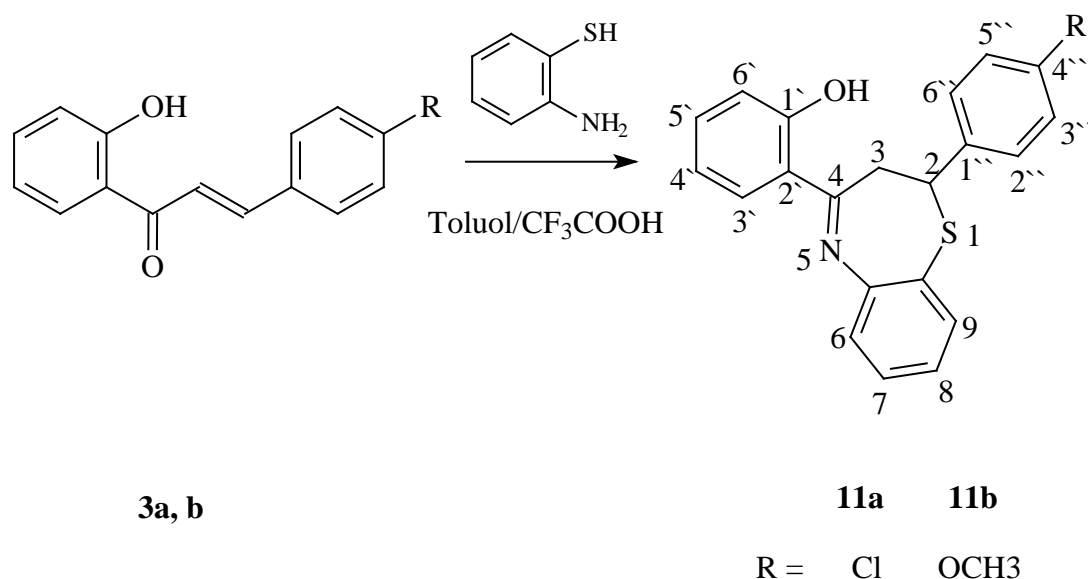
Schema 21

Nach der Methode, die zu den Spiroverbindungen **10** führte, wurden die Thioaurone und die Indogenide mit 2-Aminothiophenol umgesetzt. Dies schlug in beiden Fällen fehl, denn es konnten nach Aufarbeitung nur die Ausgangsverbindungen isoliert werden. Weiterhin wurden **2a** und **2b** mit *o*-Aminophenol und *o*-Phenylendiamin, die sich ebenfalls wie 2-Aminothiophenol als nucleophile Additionspartner eignen, mit Alkoholat in Ethanol umgesetzt. Auch hier konnten keine kristallinen, einheitlichen Produkte isoliert werden (Schema 22).



### Schema 22

Wurden dagegen die offenkettigen Chalkone **3** statt der Aurone mit 2-Aminothiophenol in Toluol in Gegenwart von katalytischen Mengen Trifluoressigsäure erhitzt (Schema 23), so konnten nach Aufarbeitung gelbe, kristalline Produkte **11** isoliert werden.

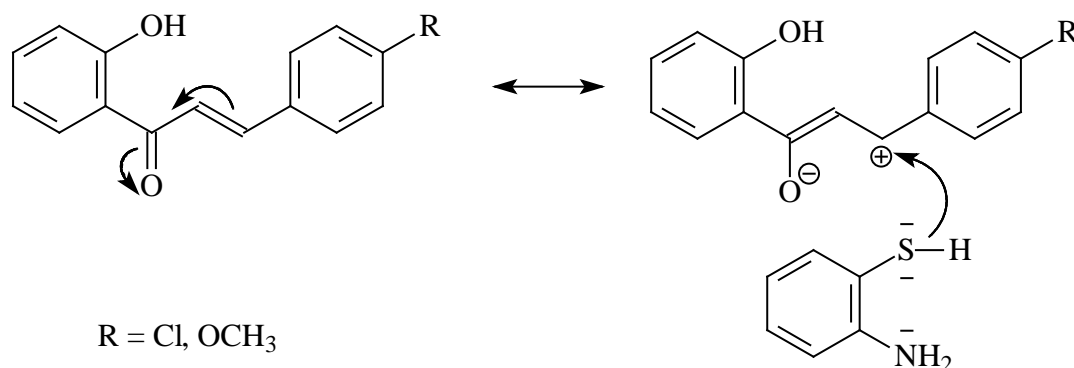


### Schema 23

Im IR-Spektrum erkennt man im Valenzschwingungsbereich bei  $3500\text{ cm}^{-1}$  eine breite Bande, die auf das Vorliegen einer freien OH-Gruppe hindeutet. Ein Signal für eine Carbonylfunktion wird nicht registriert. Stattdessen erscheint bei  $1597\text{ cm}^{-1}$  eine C=N-Bande, die für ein Azomethin spricht. Die Hydroxylfunktion ist unter diesen Bedingungen demnach nicht an der Reaktion mit beteiligt, das Fehlen der C=O-Bande lässt auf eine Kondensationsreaktion der NH<sub>2</sub>-Gruppe mit der Carbonylfunktion des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons schließen. Im UV-Spektrum erkennt man ein Absorptionsmaximum sowohl bei der 4''-Chlor als auch bei der 4''-Methoxyverbindung bei 350 nm. Im Massenspektrum wird bei **11a**  $m/z$  365 [M]<sup>+</sup> (<sup>35</sup>Cl) und 227, bei **11b**  $m/z$  361 [M]<sup>+</sup> und das gleiche Ion wie bei **11a**  $m/z$  227 registriert. Das Fragment, das bei beiden Verbindungen mit der Massenzahl  $m/z$  227 erscheint, entspricht der Zusammensetzung C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NOS. Es handelt sich dabei um 2-(2'-Hydroxyphenyl)-1,3-benzothiazol, das unter Ringverengung der Ausgangsverbindungen entstanden sein muss. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum werden die Signale für die sauren, phenolischen Protonen wegen des raschen Austausches nicht oder nur sehr schwach registriert. Bei  $\delta = 5.0$  (<sup>3</sup>J = 12.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz) tritt sowohl bei **11a** als auch bei **11b** das Methinproton 2-H als Dublett vom Dublett in Resonanz. Die Methylenprotonen 3-H<sub>2</sub> sind aufgrund des benachbarten Chiralitätszentrums diastereotop und ergeben jeweils zwei charakteristische Doppeldubletts bei  $\delta = 3.4$  (<sup>2</sup>J = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz) und 3.0 (<sup>2</sup>J = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz). Das Signal bei höherem Feld erscheint

aber als Triplet, da die mittleren Linien des Signals wegen der gleichgroßen geminalen ( $^2J$ ) und vicinalen ( $^3J$ ) Kopplungskonstante zusammenfallen. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ist die chemische Verschiebung des Methylenkohlenstoffs C-3 bei  $\delta = 37$  in beiden Derivaten identisch. Bei tieferem Feld ( $\delta = 59$ ) wird in **11a** und **11b** der Methinkohlenstoff C-2 registriert. Nur die Resonanz der 2'',6''- und 3'',5''-H zeigt unterschiedliches Verhalten: In **11a** sind die 3'',5''-H bei  $\delta = 129$  deutlich tieffeldverschoben gegenüber den 2'',6''-H bei  $\delta = 114$ , was seine Ursache in dem stärker ausgeprägten  $-(I)$ -Effekt des  $p$ -ständigen Chlors im Vergleich zum  $+(M)$ -Effekt der  $\text{OCH}_3$ -Gruppe in **11b** hat.

Aufgrund der spektroskopischen Daten hat analog zu den 2-Benzyliden-1-Indanonen Michael-Addition des 2-Aminothiophenols an das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton unter Bildung der 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepine stattgefunden. Das  $\beta$ -C-Atom ist durch Mesomerie partiell positiv geladen und kann deshalb gut von nucleophilen Reagenzien angegriffen werden (Schema 24).



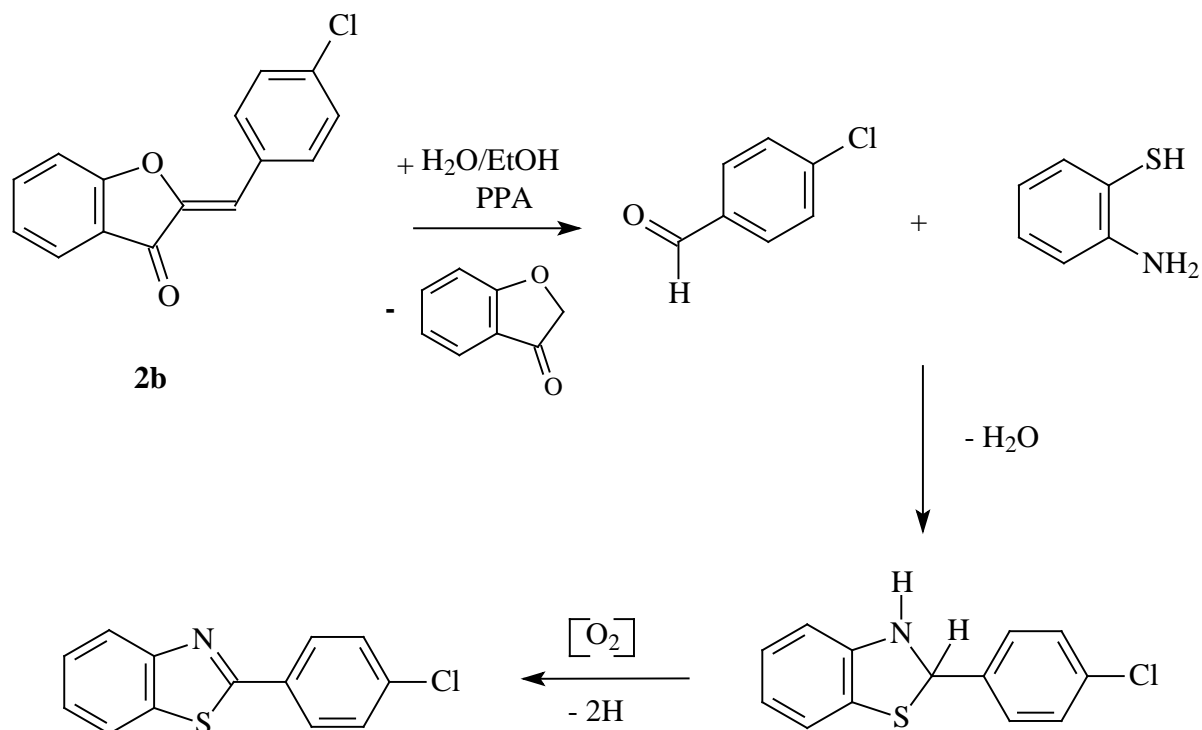
**Schema 24**

Theoretisch kommen drei nucleophile Reaktionspartner für das positiv geladene  $\beta$ -C in Frage: der Sauerstoff der phenolischen OH-Gruppe, die  $\text{NH}_2$ -Gruppe des primären aromatischen Amins und der Schwefel der Mercaptogruppe. Dabei ist in Betracht zu ziehen, dass der Schwefel die höchste Nucleophilie besitzt. Das Fehlen einer NH-Funktion im  $^1\text{H}$ -NMR, die registrierten Methylen- und Methinprotonen und die OH-Bande im IR-Spektrum beweisen, dass ausschließlich ein nucleophiler Angriff der SH-Funktion stattgefunden hat.

### 3.7 Darstellung der tetracyclischen Benzothiazepine

Da das Ziel, benzofuroanellierte Benzothiazepine, die aus der tautomeren Enamin-Form schließlich durch *N*-Alkylierung mit 2-Chlorethyl-*N,N*-dimethylamin die Diltiazem-Analoga ergeben sollten, zunächst nicht erreicht wurde, sondern die beschriebenen Spiroverbindungen **10a,b** hervorbrachte, musste eine andere Strategie entwickelt werden.

Setzte man **2a** in 96%igem EtOH mit 2-Aminothiophenol in Gegenwart von Polyphosphorsäure um, so wurden gelbe Kristalle isoliert. Diese zeigen im IR-Spektrum eine Bande bei  $1648\text{ cm}^{-1}$ , die für eine C=N-Funktion spricht, aber keine NH-Bande bei  $3400\text{ cm}^{-1}$ , die auf eine tautomere Enaminform deuten würde. Im Massenspektrum erkennt man  $m/z$  245 ( $^{35}\text{Cl}$ ). Die Auswertung der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ergab durch Integration nur 8 statt der erwarteten 12 aromatischen Protonen. Die erwartete Cyclisierung zum tetracyclischen Benzothiazepin war also nicht eingetreten, stattdessen war ein 2-arylsubstituiertes 1,3-Benzothiazol entstanden [58] (Schema 25).

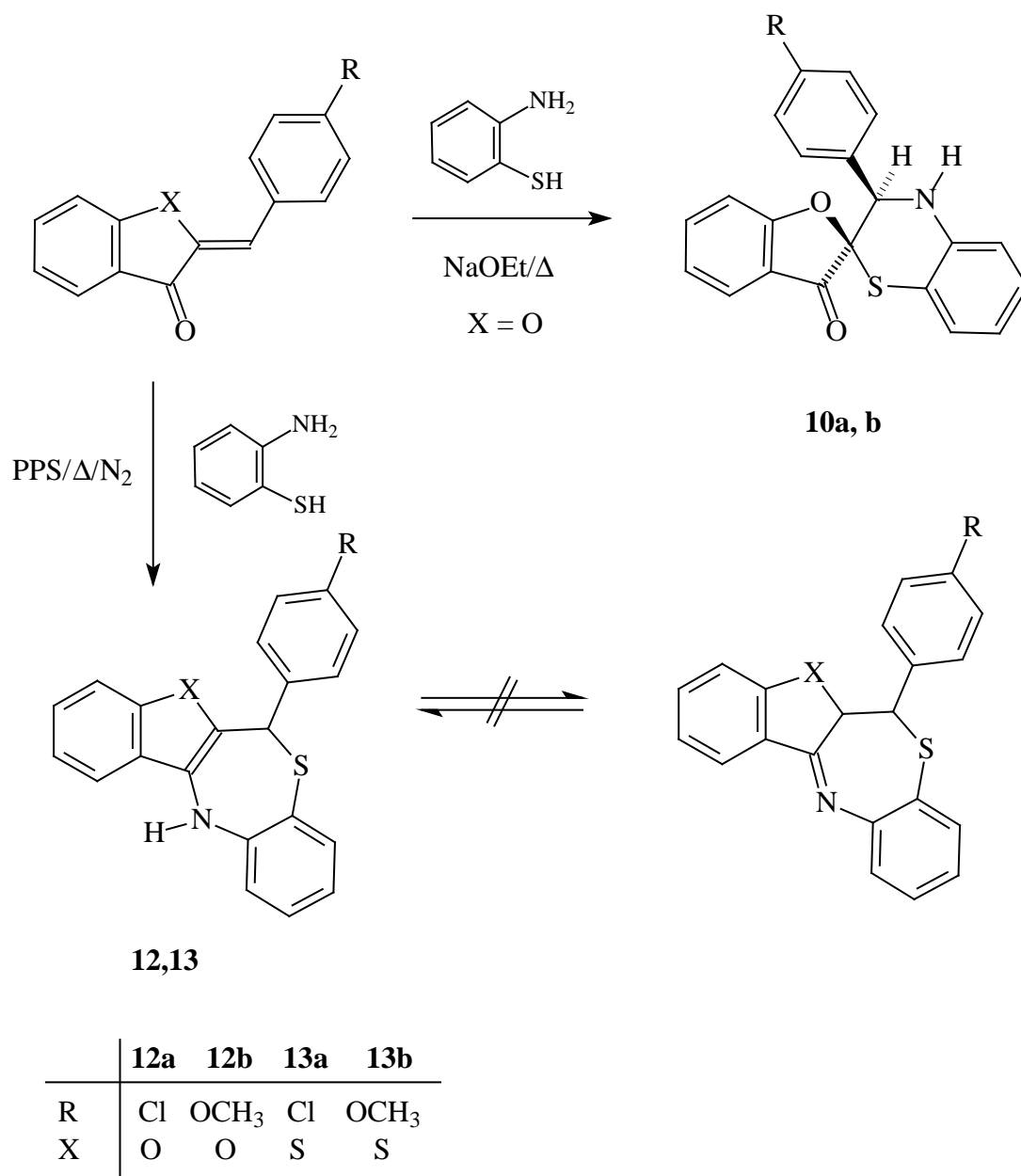


Schema 25

Ein Mechanismus kann wie folgt formuliert werden: Zunächst wird das Auron unter Beteiligung von H<sub>2</sub>O zum 3-Cumaranon und dem entsprechend *p*-substituiertem Benzaldehyd hydrolysiert. Der freigewordene Aldehyd kondensiert mit der Aminogruppe des 2-Aminothiophenols zum Azomethin. Die SH-Gruppe greift darauf das partiell positive C-Atom des Azomethins an unter Bildung von 2,3-Dihydro-1,3-benzothiazol, das oxidativ durch Luftsauerstoff in das 1,3-Benzothiazol überführt wird.

Wurden die Aurone und Thioaurone dagegen mit 2-Aminothiophenol und PPS unter Inertgasatmosphäre erhitzt, so wurden fast farblose, kristalline Produkte gewonnen. Die Indogenide reagierten unter diesen Bedingungen nicht. Im IR-Spektrum wird eine scharfe Bande für ein NH-Proton bei 3340 cm<sup>-1</sup> festgestellt, dagegen ist im Carbonyl-Valenzschwingungsbereich keine Absorption und kein für Azomethine typisches C=N-Signal zu erkennen. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum tritt bei δ = 8.5 ein mit Deuteriumoxid austauschbares NH-Proton sowie ein Methin-Proton als Singulett bei δ = 5.9 auf. Es werden weiterhin 12 aromatische Protonen registriert. <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische Daten konnten die Struktur von **12** und **13** belegen. Dies läßt den Schluss zu, dass die entstandenen Produkte in der tautomeren Enamin-Form, und nicht in der Imin-Form wie bei den Carba-analogen Indeno[2,1-*c*][1,5]benzothiazepinen vorliegen (Schema 25). Die eingesetzten Aurone **2** und Thioaurone haben also unter Michael-Addition der aciden Sulfanylgruppe an das α,β-ungesättigte Keton, Kondensation der Aminogruppe mit dem Carbonyl-Sauerstoff und anschließender Tautomerisierung zu den 6-Aryl-6,12-dihydro-benzofuro- und 6-Aryl-6,12-dihydrobenzothieno[2,3-*c*][1,5]benzothiazepinen reagiert.

Die Fragmentierung im MS ist bei den Benzofuro-Analoga gleich: **12a** *m/z* 363 [M]<sup>+</sup> (<sup>35</sup>Cl) → 252 [M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl] und **12b** *m/z* 359 [M]<sup>+</sup> → 252 [M<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O]. Sowohl in **12a** als auch in **12b** wird der *p*-substituierte 6-Arylrest abgespalten. Das bei beiden Substanzen verbleibende Fragment mit der Massenzahl 252 hat die Zusammensetzung [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>NOS]<sup>+</sup>, wobei es sich um das tetracyclische Benzofuro-benzothiazepin handeln muss. Nach demselben Abbauschema erfolgt die Fragmentierung bei den Benzothieno-Verbindungen **13a** und **13b**.

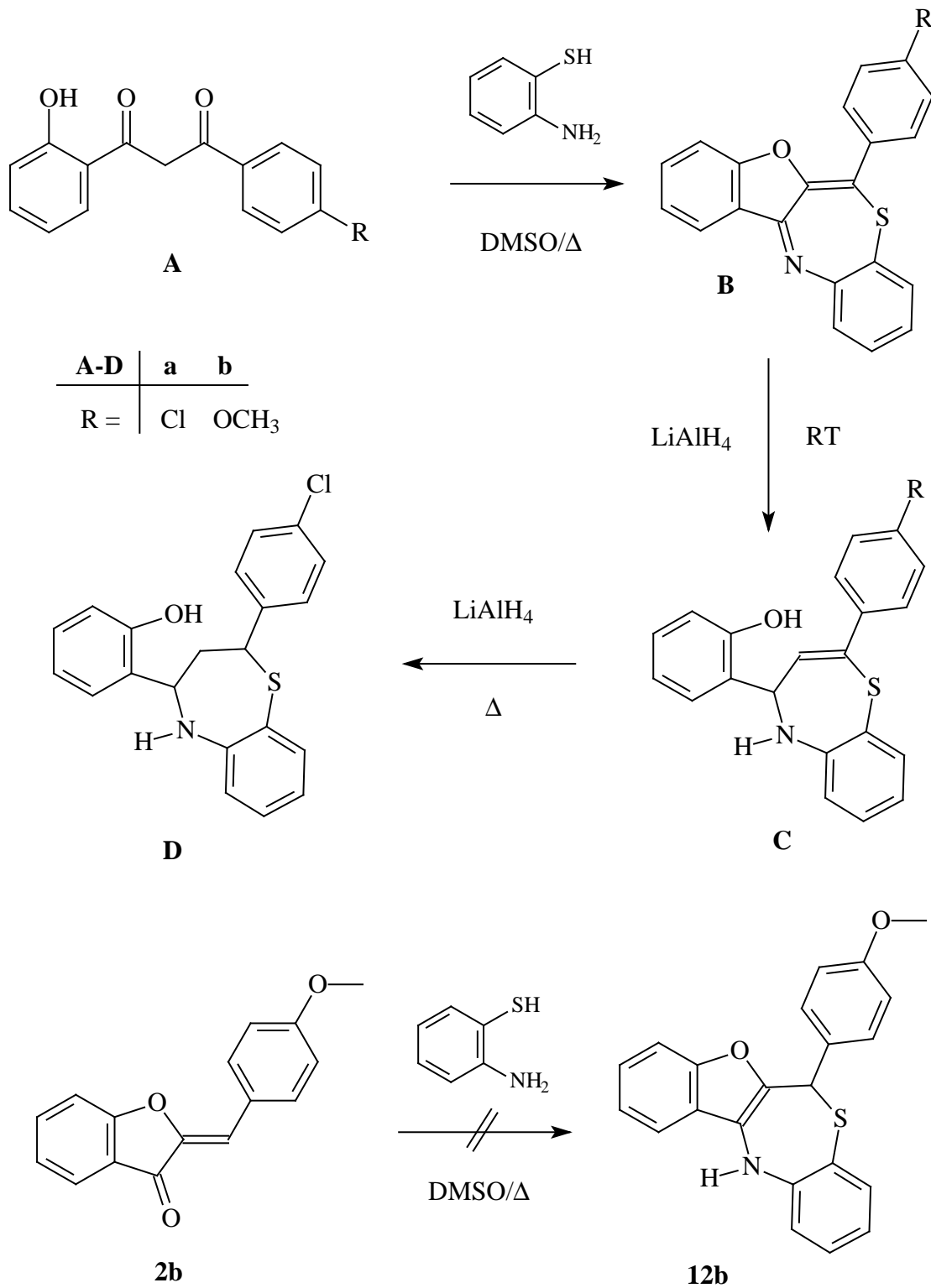


### Schema 25

Die ungesättigten, benzofuroanellierten [2,3-c][1,5]Benzothiazepine **B** [54] sind überraschenderweise zugänglich, wenn  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen **A** mit *o*-Aminothiophenol in DMSO erhitzt werden (Schema 26). Die Cyclokondensation von phenolischen  $\beta$ -Diketonen ist bekannt, wobei normalerweise [1,5]Benzothiazepine mit einem Hydroxyphenyl-Substituenten entstehen [57]. Wurden diese mit LiAlH<sub>4</sub>-Lösung bei RT versetzt, so wurden ein 4,5-Dihydrobenzothiazepine **C** mit einem 2'-Hydroxyphenyl-Substituenten isoliert. Diese Verbindung ist isomer zu den 2,3-Dihydrobenzothiazepinen **11ab** und **11b**, die auf anderem Wege durch Erhitzen von **3** mit *o*-Aminothiophenol in Toluol/Trifluoressigsäure zugänglich



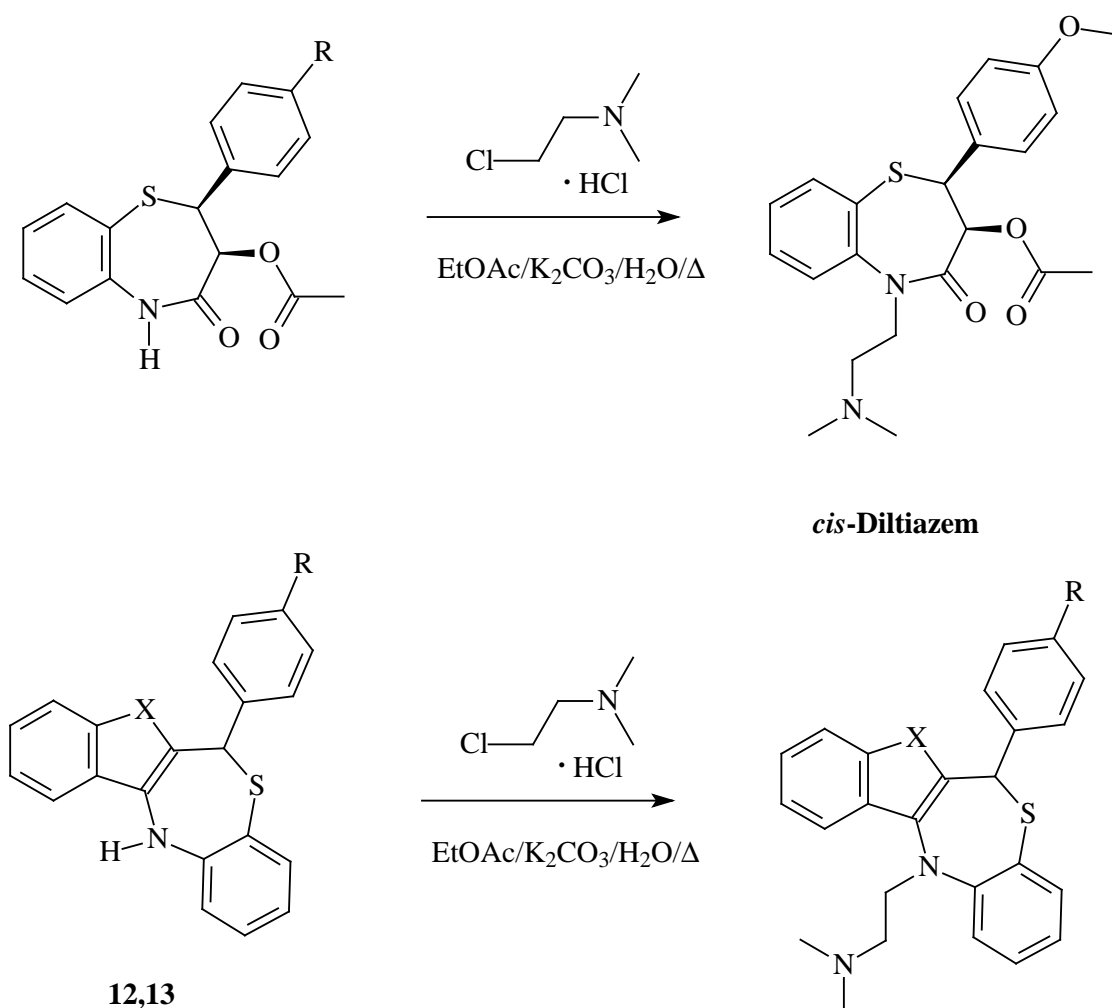
sind. Erhitzen mit  $\text{LiAlH}_4$ -Lösung ergab 4-(2'-Hydroxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiazepine **D**. Der Versuch, **2b** mit 2-Aminothiophenol in DMSO zu erhitzen, in der Absicht, **12b** zu erhalten, scheiterte unter Zersetzung der Ausgangsprodukte.



Schema 26

## 3.8 Alkylierungsversuche

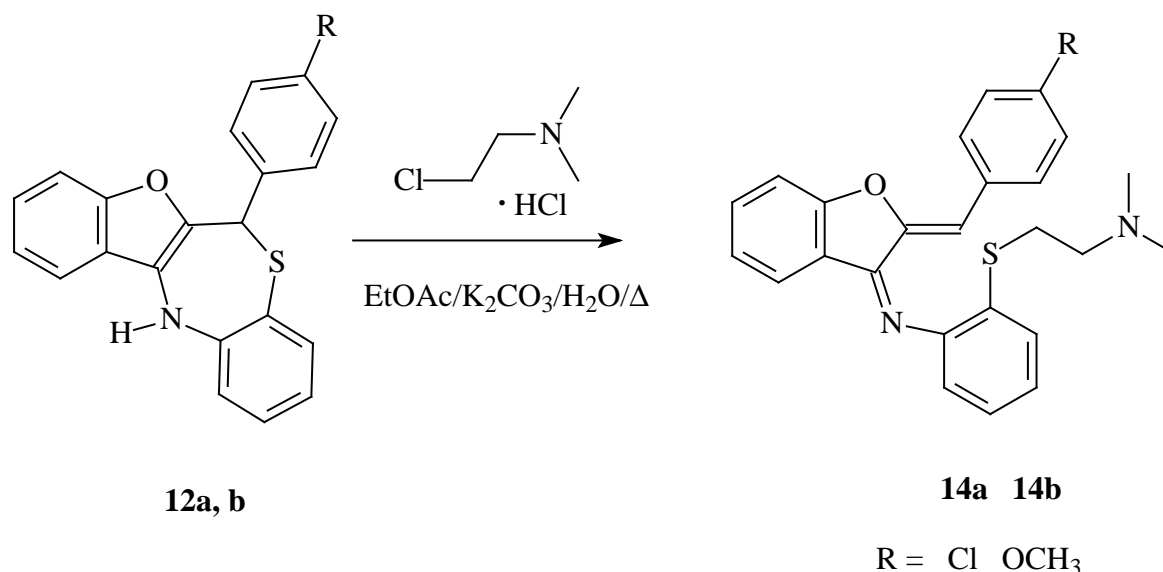
Basierend auf der Synthese von Diltiazem [59] wurde nun versucht, **12** und **13** durch *N*-Alkylierung in die tetracyclischen Diltiazem-Analoga zu überführen. Dabei wurden **12a** und **12b** zusammen mit 2-Chlorethyl-*N,N*-dimethylammoniumhydrochlorid, katalytischen Mengen H<sub>2</sub>O und Kaliumcarbonat als Base in Ethylacetat vorgelegt und unter Rückfluss erhitzt. Hierbei sollten durch Deprotonierung intermediär die Anionen der Benzothiazepine entstehen, um dann durch elektrophilen Angriff von 2-Chlorethylmethylamin die Seitenkette einzuführen.



	12a	12b	13a	13b
R	Cl	OCH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>
X	O	O	S	S

Schema 27

Aus dem Ansatz von **12a** und **12b** wurden orange gefärbte Produkte isoliert, deren UV/VIS-Spektren Ähnlichkeit mit denen der Aurone zeigten. Im IR-Spektrum ist keine scharfe Bande für eine NH-Valenzschwingung zu erkennen, nur bei 1675 eine Bande für C=N. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum tritt auch kein mit Deuteriumoxid austauschbares NH-Proton, dafür aber bei  $\delta = 7.1$  ein Methin-Proton in Resonanz, das aufgrund seiner Lage im tiefen Feld an einem  $\text{sp}^2$ -hybridisierten Kohlenstoff stehen muß. Desweiteren treten zwei Signale für je zwei Methylenprotonen bei  $\delta = 2.4$  und  $\delta = 3.0$  auf. Das Signal bei höherem Feld passt aber nicht zu einem am Stickstoff, sondern zu einem am Schwefel substituierten Produkt. Hätte *N*-Alkylierung stattgefunden, wäre der Unterschied in der chemischen Verschiebung von  $\Delta\delta = 0.6$  deutlich geringer ausgefallen. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum wird der Unterschied in der Verschiebung der Methylenprotonen bestätigt. Das C-Atom, dass am Schwefel gebunden ist, wird bei  $\delta = 29$ , das mit dem Stickstoff verknüpfte C-Atom bei  $\delta = 57$  registriert. Es sind also nicht die erwarteten Diltiazem-Analoga entstanden, sondern es hat eine Aufspaltung des Benzothiazepin-Rings unter *S*-Alkylierung stattgefunden, wobei die Imino-Aurone **14** entstanden sind (Schema 27).



Schema 27

Zu berücksichtigen ist die geringe Acidität der NH-Gruppe in **12a** und **12b**. Beide Derivate besitzen Diphenylamin-Struktur, die z. B. bei Iminodibenzyl, einer Vorstufe der tricyclischen Antidepressiva wie Imipramin, vorliegt, und lassen sich daher mit schwachen Basen wie Kaliumcarbonat sehr schlecht deprotonieren. In der Vorstufe des Diltiazems, dem 4-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin, dagegen erhöht der elektronenziehende Effekt der

benachbarten Carbonylfunktion die Acidität des NH-Protons, sodass das Proton besser abgespalten und selektiv am Stickstoff alkyliert werden kann.

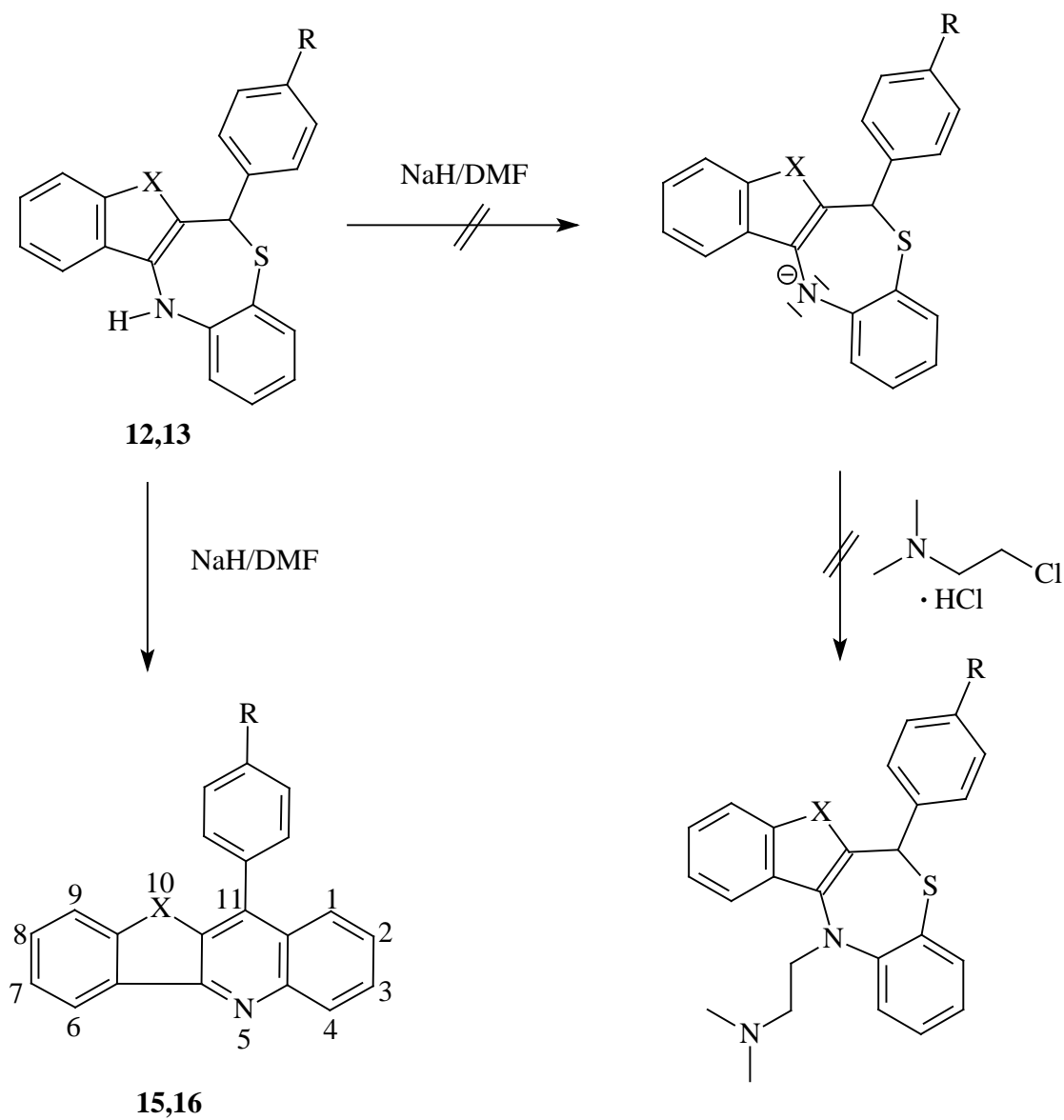
Die anellierten Benzothiophene **13** blieben unter diesen Bedingungen intakt.

Im Massenspektrum erscheint sowohl bei **14a** und **14b** ein Fragment  $m/z$   $[M^+ - 71]$ , als weiteres Fragment werden jeweils  $m/z$  363 bei **14a** und  $m/z$  359 bei **14b** registriert. Letztere sind die Molekülonen der nicht alkylierten eingesetzten Benzothiazepine. Vermutlich wird der Alkylrest abgespalten und unter Recyclisierung bilden sich die tetrazyklischen Benzothiazepine **12a** und **12b** zurück.

### 3.9 Darstellung der Chinoline

Da die Alkylierung der NH-Funktion der Benzofurothiazepine mit Kaliumcarbonat als Base keinen Erfolg gezeigt hatte, stattdessen eine S-Alkylierung unter Ringöffnung eingetreten war, wurden die Tetracyclen **12** und **13** mit Natriumhydrid in DMF mit dem basisch-substituierten Alkylhalogenid bei RT versetzt. Ziel war es, durch den Einsatz von Natriumhydrid als starke Base die Benzothiazepine quantitativ in ihre Anionen zu überführen, um durch elektrophilen Angriff die 2-Dimethylaminoethyl-Funktion einzuführen. Die isolierten Reaktionsprodukte **15** und waren orangerot gefärbt. Deren UV/VIS-Spektren zeigten aber deutliche Unterschiede im Vergleich mit denen der Edukte sowie der Aurone und Thioaurone. Im IR-Spektrum tritt keine NH-Bande auf, Absorption bei  $1639\text{ cm}^{-1}$  deutet auf eine Azomethin-Struktur hin. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lässt sich kein mit Deuteriumoxid austauschbares NH-Proton nachweisen, aber im Bereich  $\delta = 6.0$  tritt auch kein Methinproton wie bei den Ausgangsverbindungen **12** und **13** mehr in Resonanz. Zwischen  $\delta = 8.4$  und  $7.2$  werden nach Integration 12 aromatische Protonen registriert. Die Abnahme der Anzahl der Wasserstoffatome von 14 auf 12 lässt zunächst auf eine Dehydrierung der 6,12-dihydro[1,5]benzothiazepine schliessen. Hätte nur die Dehydrierung stattgefunden, wären bei der Auswertung der Massenspektren bei **15** und **16** für  $[M]^+$  zwei Masseneinheiten weniger zu erwarten gewesen. Stattdessen findet man jeweils einen gegenüber der Ausgangsverbindung um 34 Masseneinheiten kleineren Molpeak, was der Summenformel  $\text{H}_2\text{S}$  entspricht. Anstelle einer Alkylierung ist also Schwefelwasserstoff unter Ringkontraktion zu den anellierten Chinolinen **15** und **16** entfernt worden. Die weitere Fragmentierung erfolgt

sowohl bei den Benzofuro- **15** als auch Benzothieno[3,2-*b*]chinolinen **16** nach dem gleichen Schema: Abspaltung des 4'-Substituenten des an Position 11 substituierten Arylrestes. Bei **15a** und **15b** findet man als Hauptfragment  $m/z$  294, bei **16a** und **16b**  $m/z$  310.

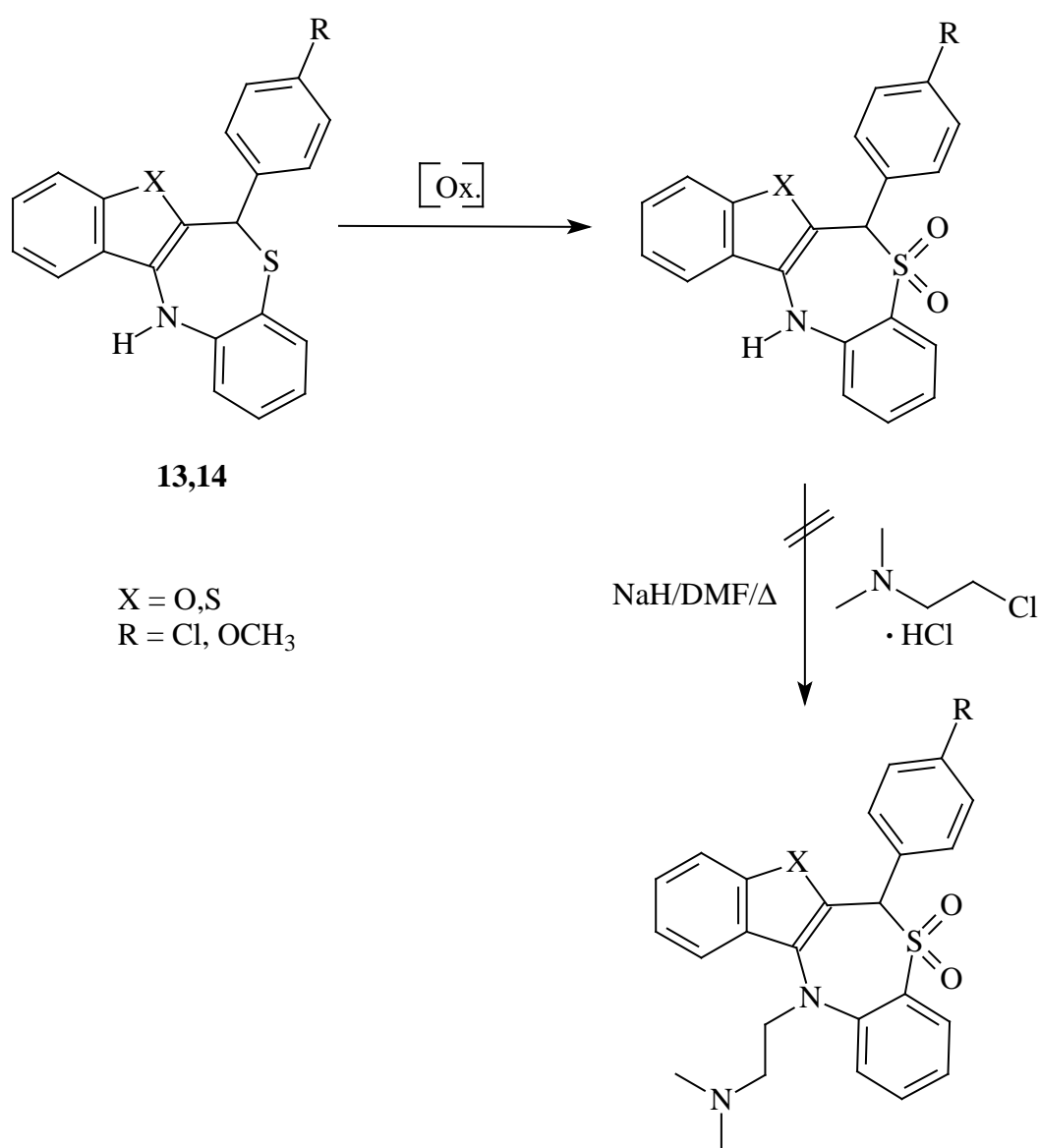


	<b>15a</b>	<b>15b</b>	<b>16a</b>	<b>16b</b>
R	Cl	OCH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>
X	O	O	S	S

**Schema 28**

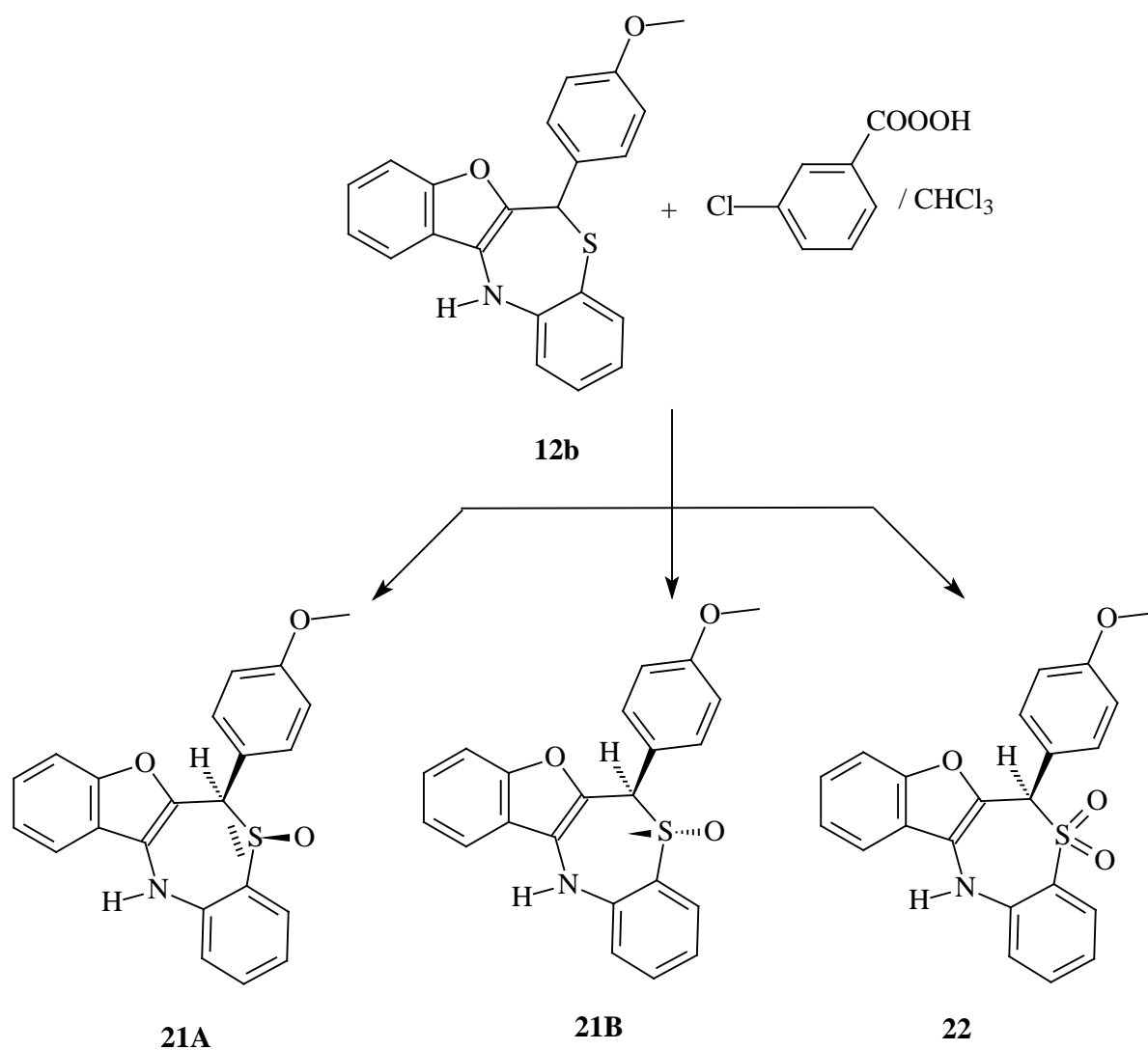
## 3.10 Weitere Alkylierungsversuche

Nachdem die Versuche, sowohl unter milden Bedingungen mit Kaliumcarbonat in Ethylacetat als auch mit Natriumhydrid als starker Base, **12** und **13** in die Anionen zu überführen, um anschließend mit 2-Chlorethyldimethylammoniumhydrochlorid zu alkylieren, misslungen waren und überraschenderweise zu **14**, **15** und **16** geführt hatten, wurde eine andere Strategie ausgewählt. Ziel hierbei war es, durch Oxidation des heterocyclischen Schwefelatoms **12** und **13** in phenyloge Sulfonamide zu überführen, um eine deutliche Erhöhung der Acidität des NH-Protons zu erreichen und damit leichter in die Anionen überführen zu können (Schema 29).



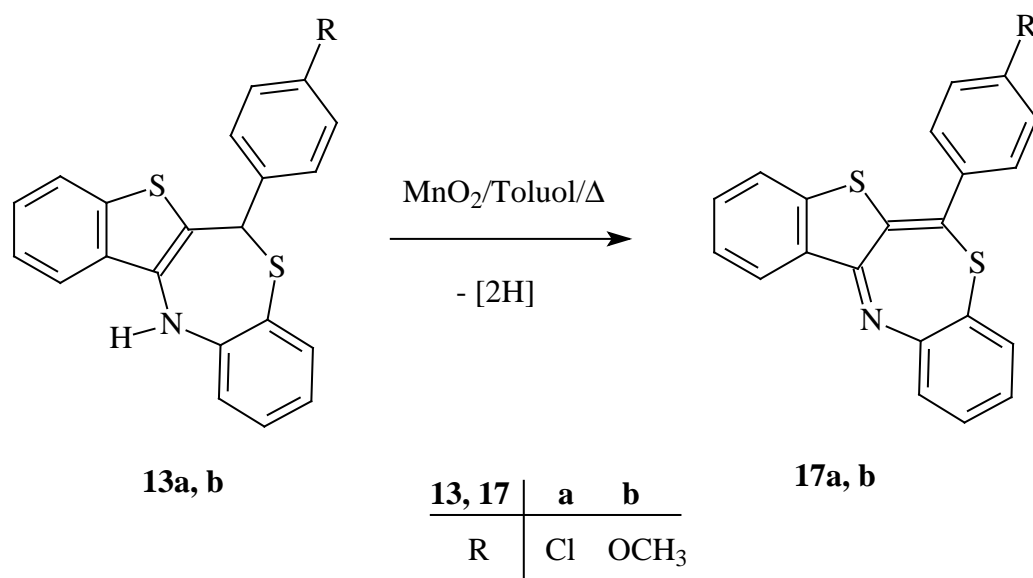
Schema 29

**12b** wurde in Chloroform vorgelegt und bei RT mit *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus einem entsprechenden Lösemittel konnte ein farbloses, kristallines Produkt isoliert werden. Dies zeigte im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 3 Signale für ein Methinproton. Es war also kein einheitliches Produkt entstanden, sondern es lag ein Substanzgemisch aus drei Oxidationsprodukten vor. Diese Annahme konnte im Massenspektrum bestätigt werden. Registriert wurden hier zwei Peaks, die gegenüber dem Molpeak des Edukts jeweils um 16 und 32 Masseneinheiten höher lagen. Bei der Oxidation des Schwefelatoms war sowohl das Sulfoxid als auch das Sulfon gebildet worden. Die Sulfoxide sind chirale Verbindungen und müssen als Racemat vorliegen, da keine stereospezifische Synthese erfolgt ist. Dies erklärt das Auftreten von drei Singulets im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, obwohl nur zwei Molekülonen im Massenspektrum registriert werden: Zwei Methin-Protonen treten für die beiden diastereomeren Sulfoxide **21A** und **21B** in Resonanz, ein Signal stammt von dem nicht chiralen Sulfon **22** (Schema 30).



**Schema 30:** Von den Produkten **21-22** ist jeweils nur ein Enantiomer gezeichnet.

Als weitere Alternative wurden **13a** und **13b** in Toluol gelöst und mit aktiviertem Braunstein nach Fatiadi [60,61] unter Rückfluss erhitzt. Aktivierter Braunstein stellt ein selektives Oxidationsmittel für viele organische, heterocyclische Verbindungen dar und wurde bereits bei vielen Verbindungsklassen eingesetzt [62]. Es wurden rote, kristalline Produkte isoliert, die im IR-Spektrum keine NH-Bande, sondern nur eine Bande für ein Azomethin zeigen. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum tritt kein Methinproton und kein mit Deuteriumoxid austauschbares NH-Proton in Resonanz. Die weitere Auswertung ergibt zwölf aromatische Protonen. Im Massenspektrum findet man einen um zwei Masseneinheiten reduzierten Molpeak. Es ist also nicht das Sulfoxid entstanden, sondern es hat eine Dehydrierung des 6,12-Dihydro-1,5-benzothieno[2,3-c]benzothiazepins zur ungesättigten Verbindung **17** stattgefunden (Schema 30). Die Umsetzung mit **12a** und **12b** wurde nicht durchgeführt, da die ungesättigten Benzofuro-Analoga bereits auf anderem Wege [54] dargestellt wurden.



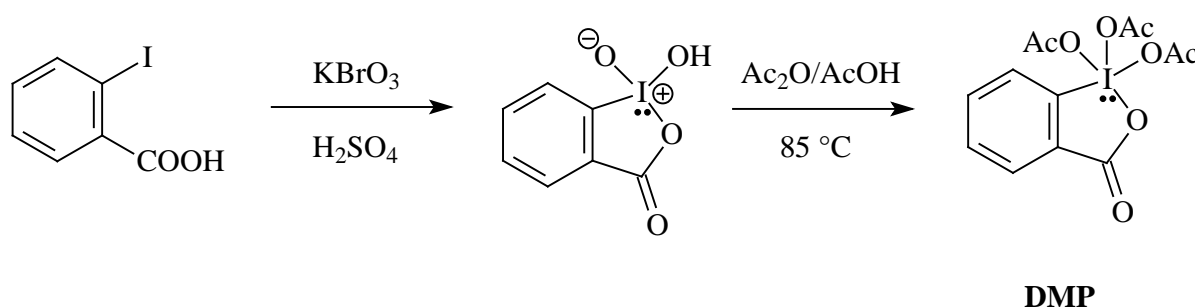
**Schema 31**

Eine andere Möglichkeit besteht darin, Thioether mit Periodsäure in Gegenwart von Eisen(III)-chlorid selektiv zu Sulfoxiden zu oxidieren. Dabei wurden die Benzothiazepine **13a** und **13b** mit Eisen(III)chlorid in Acetonitril gelöst und mit einer wässrigen Lösung von Perjodsäure ( $\text{H}_5\text{IO}_6$ ) versetzt. Die Umsetzung ergab nach dc Kontrolle kein einheitliches Produkt, sondern nur eine Vielzahl von gefärbten Produkten, sodass auf weitere fc Aufarbeitung verzichtet wurde.

Als weitere Möglichkeit, doch noch zu Sulfoxiden zu gelangen, wurde die Umsetzung mit Dess-Martin Periodinan (DMP), 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benzo-iodoxol-3(1*H*)-on,



in wässrigem Milieu ausprobiert [63]. DMP fungiert normalerweise als mildes und effektives Oxidationsmittel von Alkoholen. DMP wird in 2 Schritten gewonnen: Aus 2-Jodbenzoesäure wird durch Oxidation des Jodatoms mit Kaliumbromat in Schwefelsäure 2-Iodoxybenzoesäure hergestellt, das dann durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Eisessig die Triacetyl-Verbindung (DMP) ergibt (Schema 31). Auch hier wurde kein einheitliches Produkt erhalten. Aufgrund der großen Instabilität des Dess-Martin Periodinan waren die Ergebnisse außerdem nicht reproduzierbar.

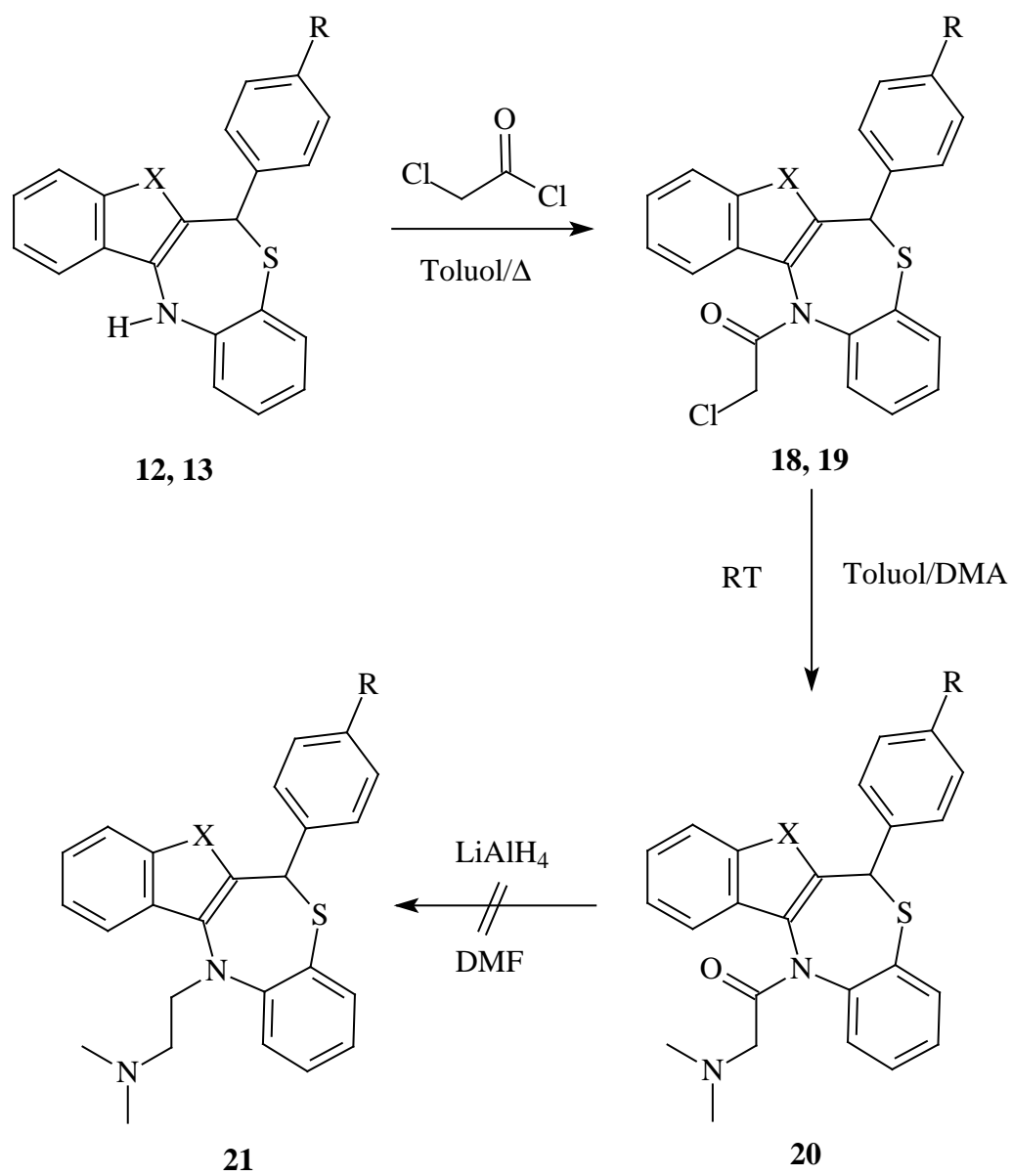


**Schema 31**

### 3.11 Acylierungsversuche

#### 3.11.1 Darstellung der acylierten Benzothiazepine

Da die Strategien zur Einführung des Alkyl-Substituenten unter **3.9** und **3.10** nicht den gewünschten Erfolg gezeigt hatten, wurde eine mehrstufige Methode gewählt (Schema 32). Dabei sollte das N-Atom mit Chloracetylchlorid acyliert, durch Umsetzung mit Dimethylamin (DMA) eine basische Seitenkette in das Molekül eingeführt und schließlich die Carbonylfunktion des Amids mit  $\text{LiAlH}_4$  reduziert werden. So sollten in 3 Reaktionsritten die tetrazyklischen Diltiazem-Analoga **23** mit dem 5-(2-Dimethylaminoethyl)-Substituenten erhalten werden.



12, 13, 18, 19	a	b
X	O, S	O, S
R	Cl	OCH <sub>3</sub>

20, 23	a	b
X	O	O
R	Cl	OCH <sub>3</sub>

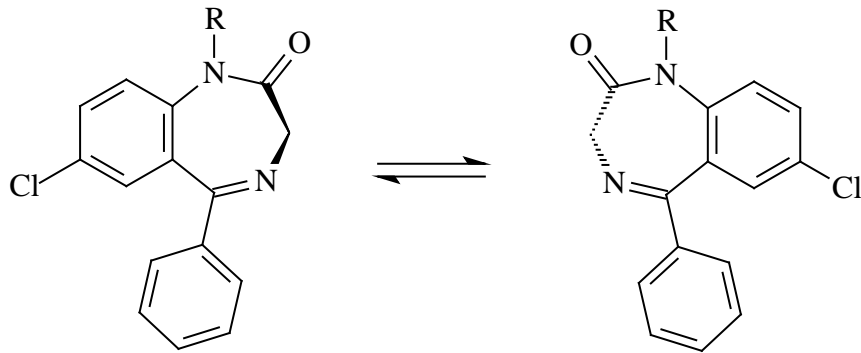
Schema 32



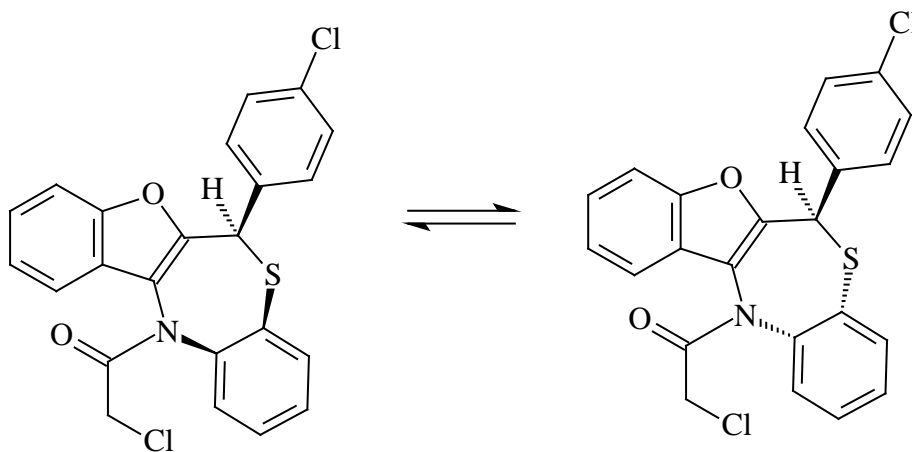
Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum werden bei **18a** zwei Singulets für das Methinproton (6-H) registriert. Ganz schwach zu erkennen sind noch zwei zusätzliche Signale, sodass vier Substanzen vermutet werden müssten. Bei  $\delta = 4.10$  und  $4.50$  bzw.  $\delta = 4.15$  und  $4.56$  erscheinen je zwei Dubletts mit einem deutlich sichtbaren Dacheffekt. Die große Kopplungskonstante von  $J = 14$  Hz beweist die geminale Kopplung der beiden Methylen-Protonen. Eine mögliche Erklärung könnte die Entstehung von zwei energetisch begünstigten Rotationsisomeren sein, die durch die freie Drehbarkeit der Amidbindung entstehen können. Es wurde deshalb ein Hochtemperatur- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **18a** angefertigt und jeweils bei  $40$ ,  $60$  und  $90$  °C in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  vermessen. Bei höheren Temperaturen müsste die Rotation um die Amidbindung einen mittleren Energiewert annehmen, d. h. die Dubletts der Methylen-Protonen müssten zu Singulets zusammenfließen. Diese Annahme konnte aber im Hochtemperatur-Spektrum nicht bestätigt werden, die Dubletts veränderten gar nicht oder nur sehr schwach ihre Lage. Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bestätigt die Umsetzung von **12a** zur acylierten Verbindung **18a**. Es werden 24 C-Atome registriert, wovon zwei mit chemisch sehr ähnlicher Verschiebung registriert werden. Diese entsprechen dem Kohlenstoff der Carbonylfunktion des Amids. Im DEPT-Spektrum tritt bei  $\delta = 43$  das C-Atom der Methylengruppe in Resonanz. Die Fragmentierung im Massenspektrum erfolgt bei allen acylierten Verbindungen nach dem gleichen Muster: Erst erfolgt Abspaltung von  $[\text{Cl}]^+$  ( $^{35}\text{Cl}$ ) aus dem Chloracetyl-Rest, dann Abspaltung des Fragments  $[\text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$ , das einer Eliminierung von Keten entspricht.

Anhand von Computer-Simulationen lassen sich vier mögliche Konformationen mit unterschiedlichen Energiegehalten postulieren (Abb.9). Konformer **A** und **C** weisen mit  $J = 14.5$  und  $13.9$  kJ die geringste potenzielle Energie auf und ergeben im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum die beiden größten Signale für die Methin-Protonen. Die Konformere **B** und **D** verhalten sich fast wie Bild und Spiegelbild zueinander. (Abb. 10). Es kann aber nicht von echten Enantiomeren gesprochen werden, da eine 100%ige Deckungsgleichheit nicht gegeben ist. Konformer **B** und **D** weisen mit  $J = 22.4$  und  $22.2$  kJ einen fast doppelt so hohen Energiegehalt auf, sie könnten für die zwei kleinen Singulets verantwortlich sein. Zu erkennen ist, dass der Benzo-Anelland einmal oberhalb und einmal unterhalb der Zeichenebene stehen kann und die beiden Substituenten am Methin-Kohlenstoff dazu eine unterschiedliche Lage einnehmen. Die hier entstandenen Verbindungen zeigen zusätzlich planare Chiralität. Demzufolge liegt **18a** in Lösung als Diastereomerenpaar vor.

Bei Diazepam können die Methylenprotonen sowohl oberhalb als auch unterhalb der Ringebene stehen und beim *N-tert*-Butyl-Derivat des Diazepams lassen sich die Enantiomere sogar isolieren [65] (Abb. 7).

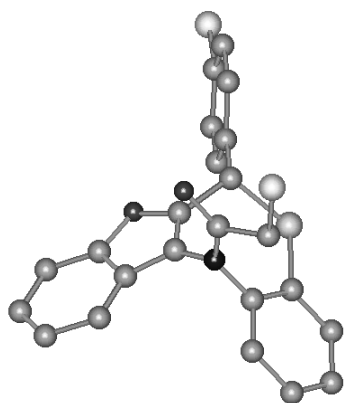


**Abb. 7** Atropisomere von Diazepam ( $R = \text{CH}_3$ ) und dem *tert*-Butyl-Derivat ( $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

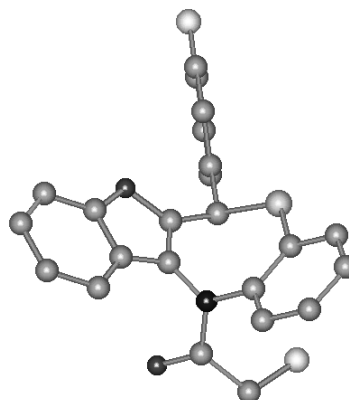


**Abb. 8** Diastereomere von **18a**, es ist jeweils nur ein Enantiomer gezeichnet

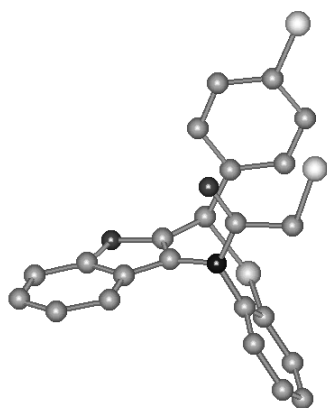
**Konformationen von 18a**



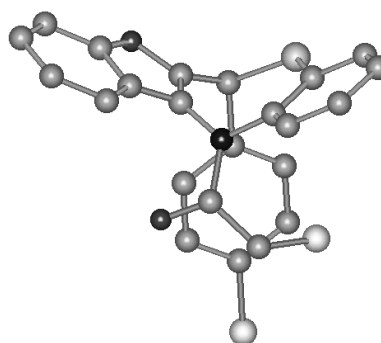
**A**



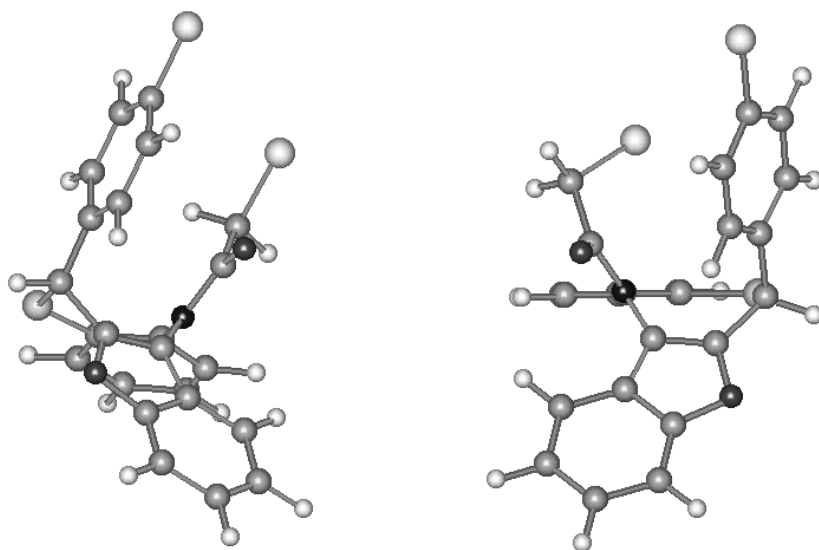
**B**



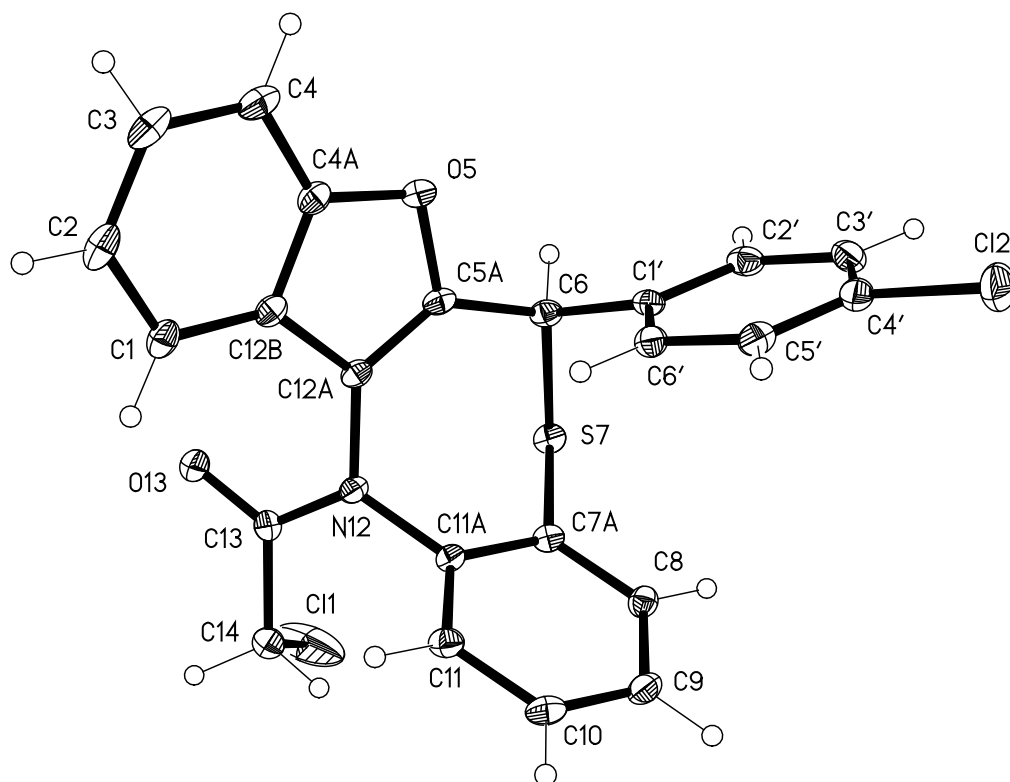
**C**

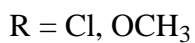
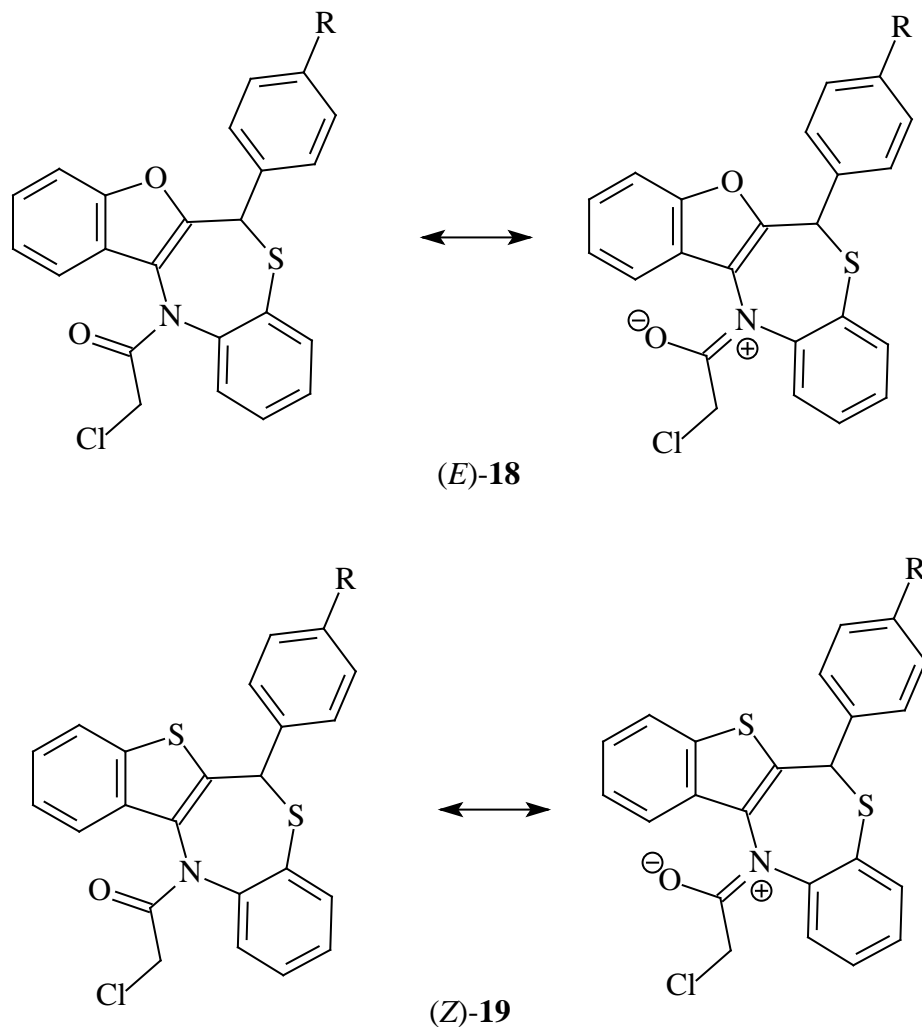


**D**

**Abb. 10 Konformere B und D**

Die Amid-Struktur von **18a** ließ sich nur durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse beweisen. In Abb. 11 ist die Kristallstruktur der acylierten Verbindung dargestellt: Man erkennt die verdrillte Konformation und die Carbonyl-Gruppe der Amid-Funktion zeigt zum C-1 des Benzofuro-Anellanden. **18a** bildet Kristalle in der energetisch günstigsten Form.

**Abb. 11** Röntgenkristallstrukturanalyse von (*E*)-(6*R*)-(Rp)-**18a**

**Abb. 12**

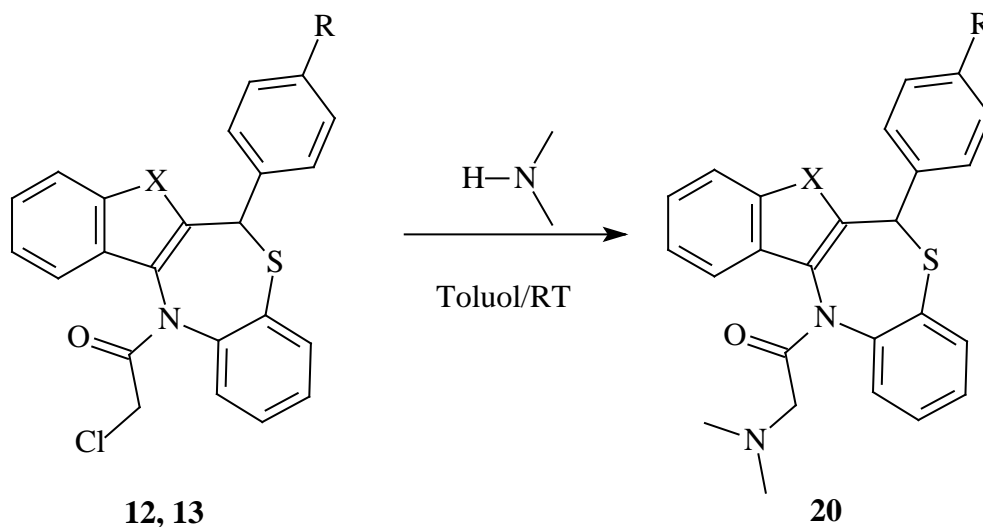
Aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der Säureamide kommt nach den CIP-Regeln den Benzofuro-Derivaten **18** die (*E*)-Konfiguration und den Benzothieno-Verbindungen **19** die (*Z*)-Konfiguration zu (Abb.12).

Die Verbindung **12a** konnte auch mit Bromacetyl bromid umgesetzt werden zu **18c**. Erwähnenswert ist hier die deutlich geringere Reaktionszeit von einer halben Stunde gegenüber 16 Stunden bei der Acylierung mit Chloracetylchlorid.



## 3.11.2 Umsetzung der Acylderivate mit Dimethylamin

Im nächsten Schritt wurden die acylierten Verbindungen **18** und **19** mit einem Überschuss an Dimethylamin 24 h bei RT umgesetzt und dann kurz eine halbe Stunde unter Rückfluss erhitzt, um restliches Dimethylamin aus dem Reaktionsansatz zu vertreiben (Schema 34). Die Verbindungen **19a** und **19b** reagierten unter diesen Bedingungen nicht. Die isolierten, amorphen, leicht gelb gefärbten Produkte **20a** und **20b** zeigen im IR-Spektrum die C=O-Bande des Amids. Damit ist zumindest bewiesen, dass es zu keiner Spaltung der Amidbindung gekommen war. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint bei  $\delta = 2.3$  ein Singulett, das nach Integration sechs Protonen ergibt. Es handelt sich um die sechs chemisch äquivalenten Protonen der *N*-Methylgruppen. Die Methylen-Protonen treten bei  $\delta = 2.96$  und  $\delta = 3.01$  in Resonanz und zeigen eine geminale Kopplungskonstante  $^2J = 16$  Hz. Außerdem sind im Spektrum zwei Singulettis vorhanden, die jeweils vom Methinproton der beiden Diastereomere stammen.

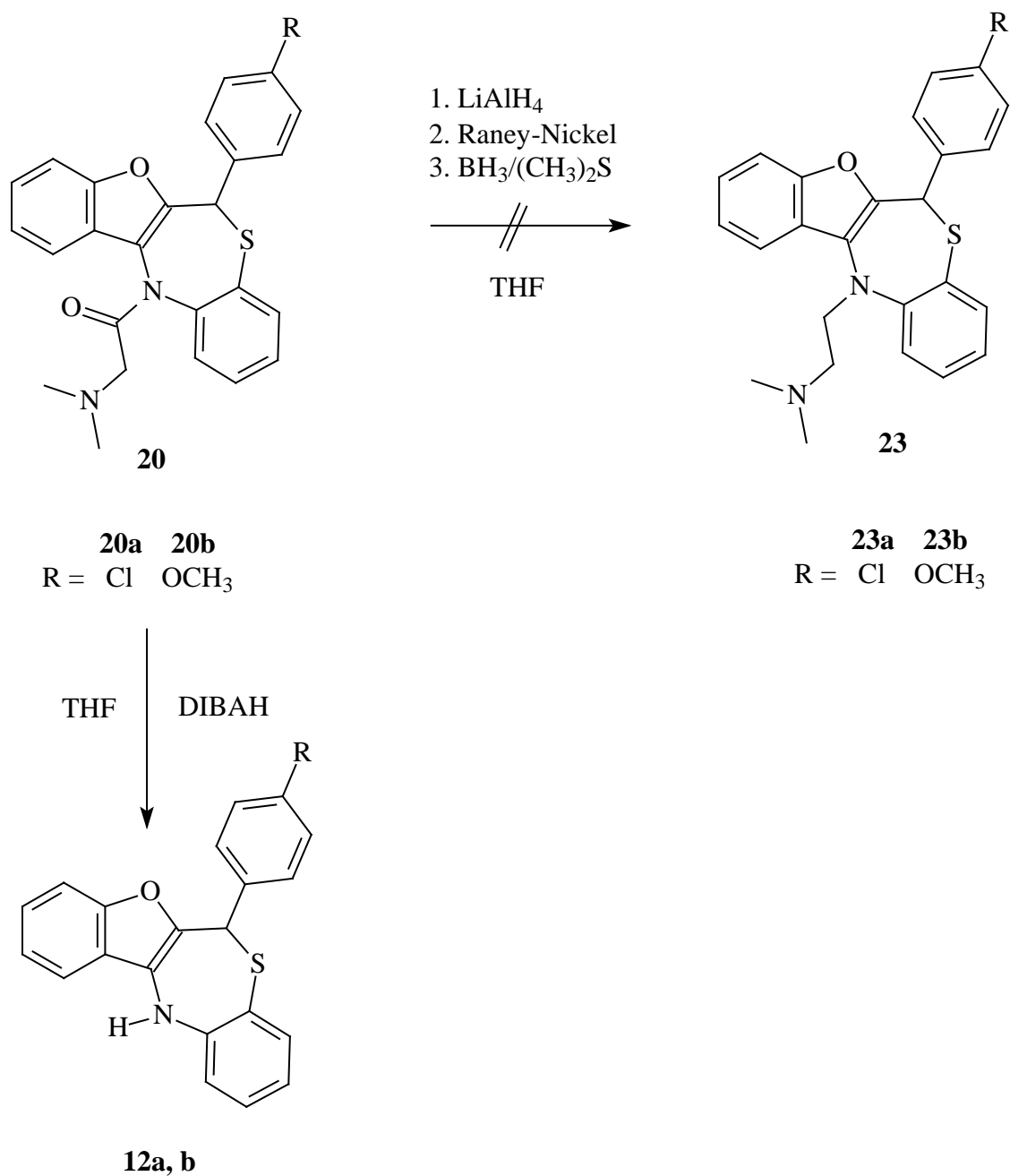


	18a	18b	18c	19a	19b		20a	20b
R	Cl	OCH <sub>3</sub>	Br	Cl	OCH <sub>3</sub>	R	Cl	OCH <sub>3</sub>
X	O	O	O	S	S	X	O	O

Schema 34

## 3.11.3 Reduktionsversuche

Die unter 3.11.2 erhaltenen 2-Dimethylaminoacetylbenzothiazepine **20a** und **20b** sollten durch Reduktion der Carbonylfunktion schließlich die basisch substituierten tetracyclischen Benzothiazepine ergeben. Dazu wurden **20a** und **20b** mit Lithiumaluminiumhydrid in wasserfreiem THF bei 0 °C versetzt [66]. Die Kontrolle ergab keine Umsetzung der Amide mit dem Reduktionsmittel.



Schema 35

Der Versuch, mit Raney-Nickel die Amid-Funktion zum tertiären Amin zu reduzieren, erbrachte keine vernünftigen Ergebnisse. Eine andere Alternative bestand darin, eine Umsetzung mit einem Boran/Dimethylsulfid-Komplex durchzuführen. Auch hier konnten keine Reaktionsprodukte, die für eine Reduktion sprachen, gewonnen werden. Als letzte Alternative wurde als Reduktionsmittel Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) ausgewählt. Meyer [67] hatte bereits Reduktionen von sekundären Amiden zu sekundären Aminen in guten Ausbeuten durchgeführt. Also wurden **20a** und **20b** mit DIBAH in THF bei 0 °C umgesetzt. Die dc Untersuchung des Ansatzes ergab einen Fleck mit einem anderen  $R_f$ -Wert als die der eingesetzten Ausgangsverbindungen. Im IR-Spektrum war zunächst keine Absorption im Carbonyl-Schwingungsbereich festzustellen. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ergab aber wieder ein mit Deuteriumoxid austauschbares NH-Proton, zwei Triplets für die im Falle einer Reduktion zu erwartenden Methylen-Protonen und das Singulett für die beiden *N*-Methylgruppen blieben dagegen aus. Im Massenspektrum wurden  $m/z$  359  $[\text{M}]^+$  und  $m/z$  363  $[\text{M}]^+$  registriert. Diese Molekülonen findet man bei den tetracyclischen Benzothiazepinen **12a** und **12b**. Die analytischen Daten sprechen dafür, dass es zu einer Abspaltung des Dimethylaminoacetyl-Substituenten unter Rückbildung der am Stickstoff unsubstituierten Benzofuro[2,3-*c*][1,5]benzothiazepine gekommen ist.

#### 3.12 Elektrochemische Untersuchungen

Vergleicht man die Tetracyclen **12** und **13** mit Nifedipin, so lässt sich als Strukturelement ein Dihydropyridin (DHP) feststellen. Lösungen von **12** und **13** in Aceton oder Chloroform für die dc Untersuchungen zeigten nach ungefähr einer Stunde eine rötliche Verfärbung. Wurden diese Lösungen erneut aufgetragen, so waren in merklichen Konzentrationen Nebenflecke zu erkennen. Es war daher von Interesse, die Stabilität der Dihydro[1,5]benzothiazepine (DHBT) im Vergleich mit dem Dihydropyridin Nifedipin gegenüber Oxidationsmitteln zu prüfen. Mittels Differenz-Puls-Voltammetrie wurden die Halbstufenpotentiale ( $E_{1/2}$ ) der tetracyclischen DHBT durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinscheibenelektrode ermittelt. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die ermittelten Potenziale. Die Verbindungen **12** und **13** sind oxidationsempfindlicher als das DHP Nifedipin. Der Einfluss der Chlor- bzw. der Methoxy-Substituenten ist geringfügig.

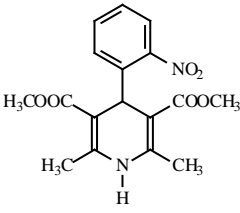
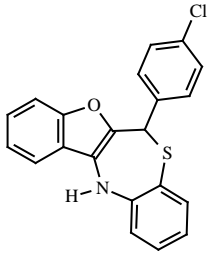
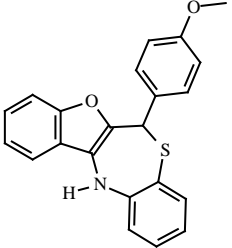
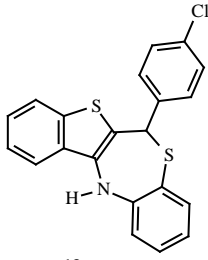
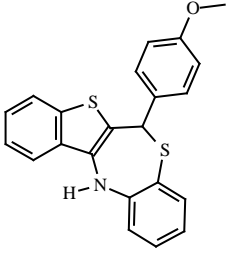
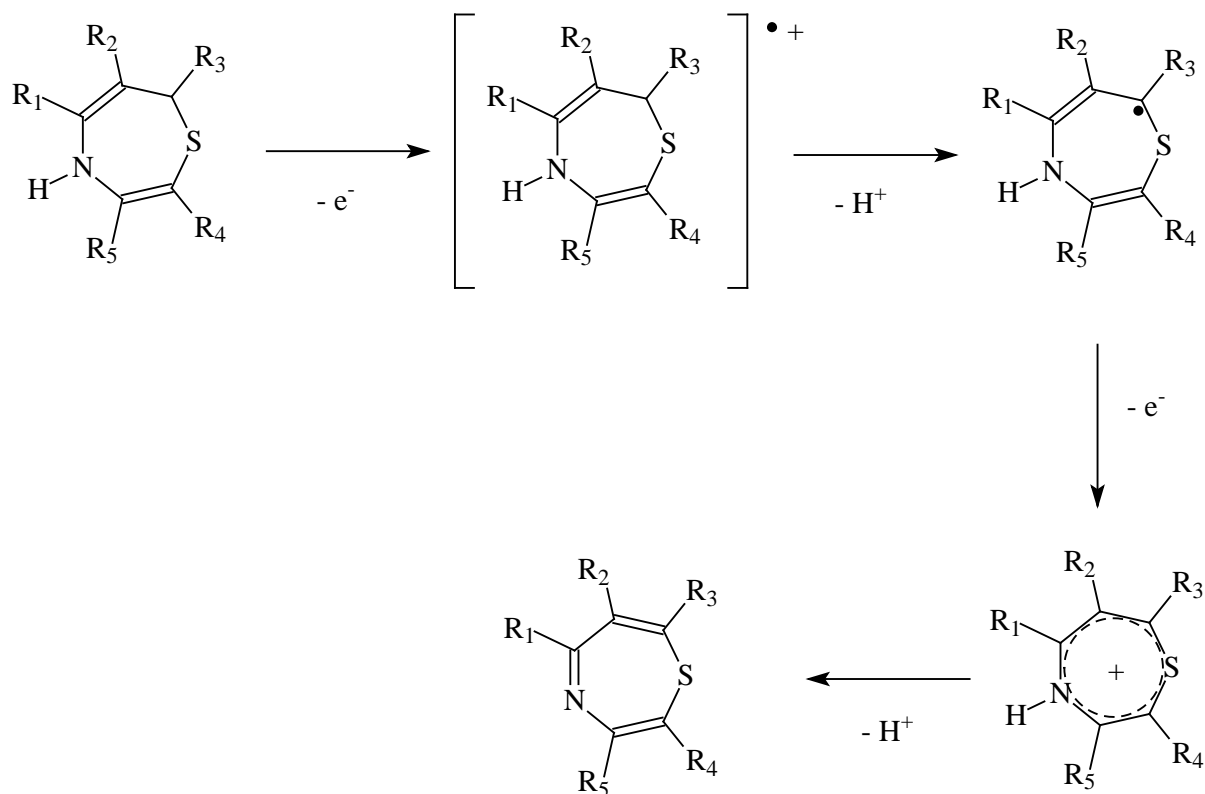
Substanz	$E_{1/2}$ (V)
 <p>Nifedipin</p>	1.15
 <p>12a</p>	0.75 ; 1.10
 <p>12b</p>	0.74 ; 1.14
 <p>13a</p>	0.77 ; 1.01
 <p>13b</p>	0.75 ; 1.04

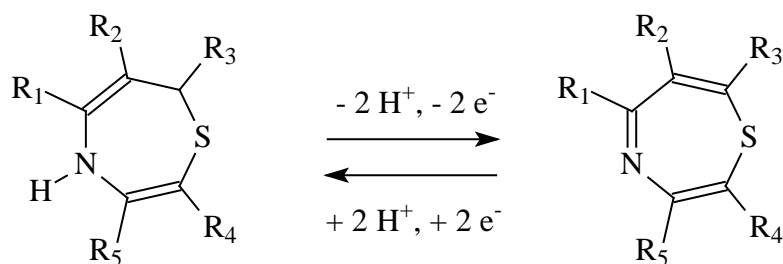
Tabelle 7: Halbstufenpotentiale der DHBT

Im Gegensatz zum Nifedipin weisen alle tetracyclischen Verbindungen jeweils 2 Spitzenpotentiale ( $E_p$ ) auf. Davon erscheint das erste bei etwa 0.75 V. Das zweite liegt für **12** bei etwa 1.12 V, bei **13** um etwa 0.10 V tiefer. Dies spricht für eine zweistufige, jeweils einelektronige Oxidation über ein semistabiles Radikalkation, nach einem ECE-Mechanismus: Elektrochemische, Chemische und elektrochemische Reaktion [68,69,70].



**Schema 36:** ECE-Mechanismus

Es lässt sich daher das Redoxpaar DHBT/BT aufstellen:



**Schema 37**

## 4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die Darstellung von 6,12-Dihydro-benzofuro[2,3-*c*][1,5]benzothiazepinen und 6,12-Dihydro-benzothieno[2,3-*c*][1,5]benzothiazepinen berichtet.

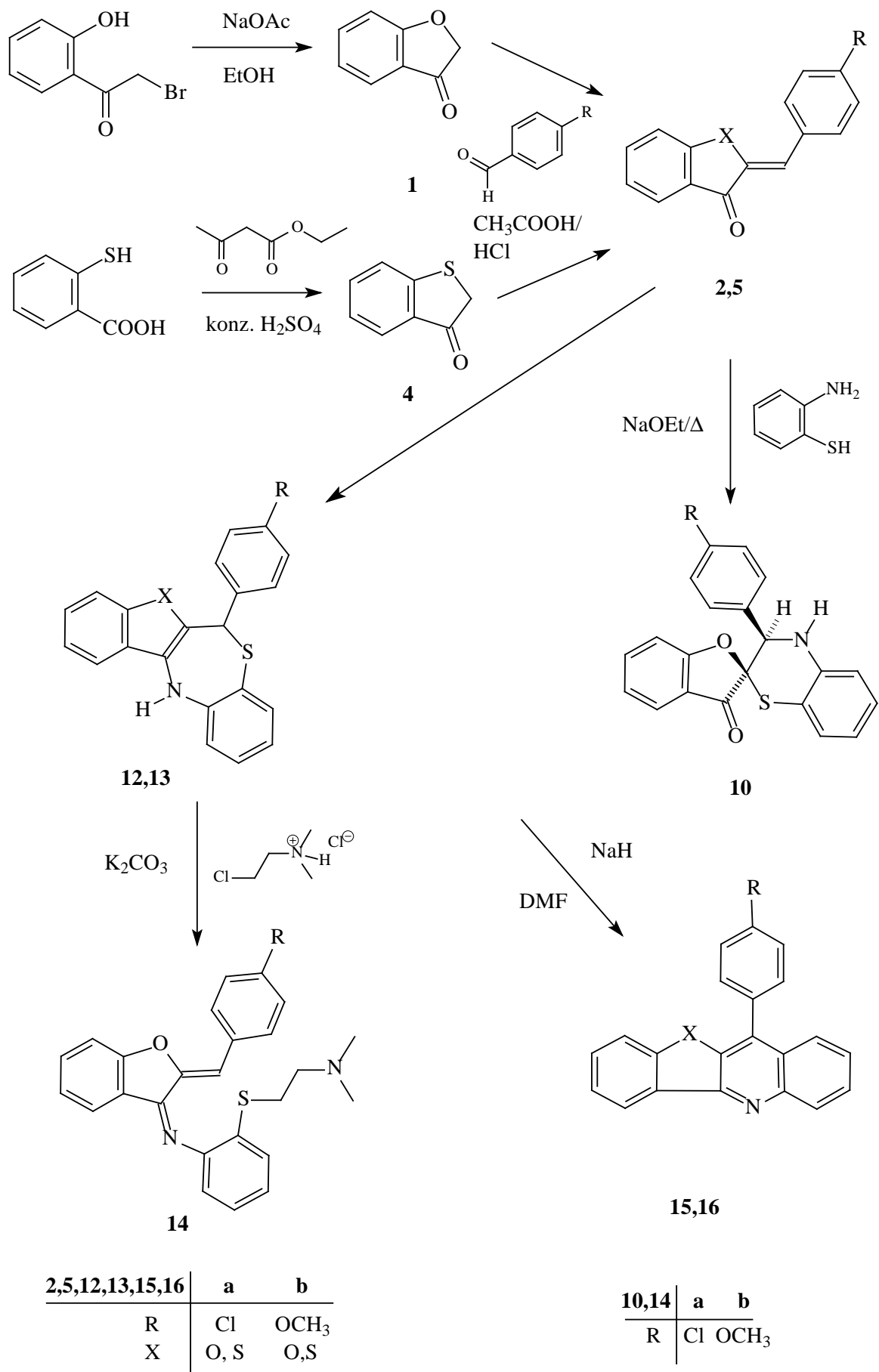
Als Edukte wurden die (*Z*)-2-Benzyliden-3(2*H*)-benzofuranone (Aurone) **2** und die (*Z*)-2-Benzyliden-benzo[*b*]thiophen-3(2*H*)-one (Thioaurone) **5** benötigt. Die Aurone **2** wurden durch Cyclisierung von 2-Brom-2'-hydroxyacetophenon in Ethanol in Gegenwart von Natriumacetat zum Cumarin-3-on (**1**) und Umsetzung mit den Benzaldehyden durch saure Katalyse in Eisessig erhalten. Die Thioaurone **5** waren durch Umsetzung von Thiosalicylsäure und Acetessigester mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu Thioindoxyl (**4**) und anschließend wie die Aurone **2** durch saure Katalyse mit den entsprechenden Aldehyden zugänglich.

Wurden die Aurone **2** mit 2-Aminothiophenol und Natriumethanolat in Ethanol umgesetzt, wurden nicht die tetracyclischen Grundkörper **12**, sondern die Spiroverbindungen **10** isoliert. Die Thioaurone **5** reagierten unter diesen Bedingungen nicht. Erhitzte man dagegen **2** und **5** mit 2-Aminothiophenol in Ethanol in Gegenwart von Polyphosphorsäure unter Inertgas, so wurden die 6,12-Dihydrobenzofuro[2,3-*c*][1,5]benzothiazepine **12** und 6,12-Dihydro-benzothieno[2,3-*c*][1,5]benzothiazepine **13** in guten Ausbeuten gewonnen. Oxidation von **13** mit aktivierten Braunstein in Toluol ergab die ungesättigten 6-Benzyliden[1]benzothieno[2,3-*c*][1,5]benzothiazepine **17**. Bei der Oxidation an der rotierenden Platinelektrode erwiesen sich die Tetracyclen **12** und **13** als wesentlich oxidationsempfindlicher als die Vergleichssubstanz Nifedipin.

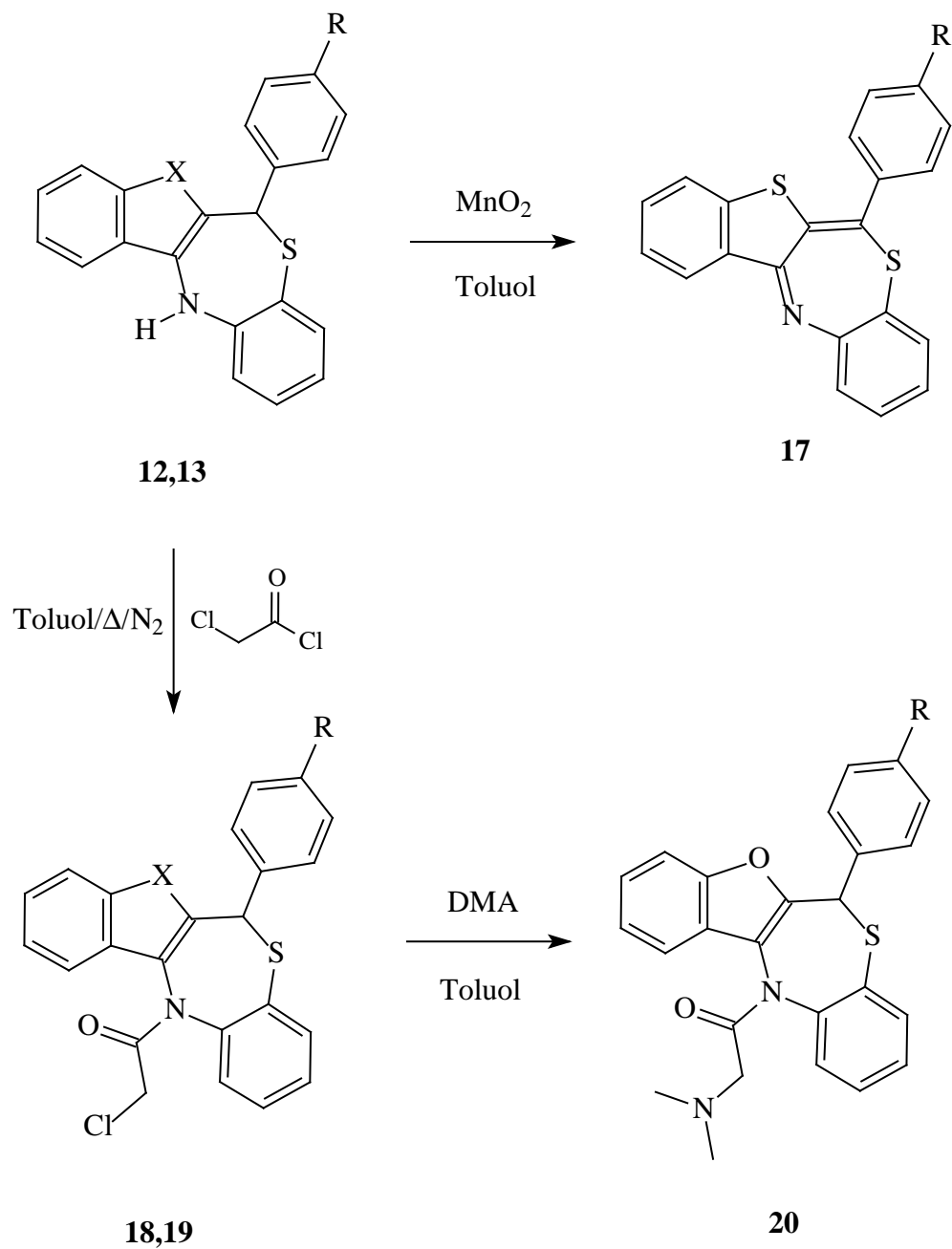
Analog zur Darstellung von Diltiazem wurden die Tetracyclen **12** und **13** mit 2-Chlorethyl-*N,N*-dimethylammoniumchlorid und Kaliumcarbonat in Ethylacetat umgesetzt. Die anellierte Benzofurane **12** reagierten zu den Iminoauronen **14**, die anellierte Benzothiophene **13** blieben unter den genannten Bedingungen stabil.

Wurden die Tetracyclen **12** und **13** mit Natriumhydrid in Dimethylformamid deprotoniert und mit dem basisch substituierten Alkylhalogenid versetzt, entstanden überraschenderweise durch Eliminierung von Schwefelwasserstoff unter Ringkontraktion die anellierte Chinoline **15** und **16**.

Wurden die Tetracyclen **12** und **13** mit Chloracetylchlorid in Toluol am Rückfluss unter Inertgas-Atmosphäre erhitzt, so ließen sich die 12-(Chloracetyl)-6-aryl-6,12-dihydro[1]benzofuro[2,3-*c*][1,5]-benzothiazepine **18** und 12-(Chloracetyl)-6-aryl-6,12-dihydro[1]benzofuro[2,3-*c*][1,5]-benzothiazepine **19** isolieren. Durch anschließende Umsetzung von **18** mit Dimethylamin in Toluol wurden die basisch substituierte Amide **20** erhalten.



Schema 38



12,13,18,19	a	b
R	Cl	OCH <sub>3</sub>
X	O, S	O, S

17,20	a	b
R	Cl	OCH <sub>3</sub>

Schema 39



## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Angaben

#### **Schmelzpunkte:**

Linström-Gerät (SPA-1, Fa. Bühler), nicht korrigiert

#### **Elementaranalysen:**

C-H-N-O Elemental Analyzer 1106, Carlo Erba

#### **UV-Spektroskopie:**

Philips PU 8730 UV/VIS-Spektrometer

#### **IR-Spektroskopie :**

Philips PU 9800 FT-IR und ATI Mattson Genesis Series FT-IR

#### **Massenspektroskopie :**

Finnigan-MAT 8430 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig);

Elektronenstoßionisation (EI): Ionisierungsenergie 70 eV

#### **Kernresonanzspektren (NMR)**

##### **<sup>1</sup>H-NMR (400,13 MHz)-, <sup>13</sup>C-NMR (100,61 MHz)-Spektroskopie:**

Bruker AM 400 und Bruker Avance DRX 400, NMR-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig, inclusive DEPT und CH-COSY.

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der  $\delta_{\text{TMS}}$ -Skala angegeben. Für die Multiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, dt = Dublett vom Triplett, dd = Dublett vom Dublett, m = Multiplett, m<sub>c</sub> = Zentrum eines symmetrischen Multipletts

#### **Differenzpuls-Voltammetrie (DPV):**

Anodische Oxidation

Messgeräte: Polarecord E 506, Polarographierstand E 505, Titriergefäß EA 875-5

Bezugselektrode: Gesättigte Kalomelektrode (GKE) EA 404

Arbeitselektrode: Rotierende Platinelektrode (RPE) E 628, 4 mm Scheibendurchmesser, 1500 U / min. (Alle Geräte Fa. Metrohm)

Pulsamplitude ( $\Delta E$ ): -100 mV

Auswertung: Graphische Ermittlung des Spitzenpotentials ( $E_p$ ), Berechnung des

Halbstufenpotentials nach  $E_{1/2} = E_p + \Delta E / 2$

Grundlösung: 0.05 mol LiClO<sub>4</sub>

Probenvorbereitung: Konzentration Untersuchungssubstanz ca. 0.5 mmol / LiClO<sub>4</sub>-Lösung

### ***Analytische Hochleistungs-Flüssigchromatographie***

LiChrograph<sup>®</sup> L-6200 Gradientenpumpe, DAD L-3000 Photodiodenarray-Detektor, LiChroCART<sup>®</sup> Auto-fix, PC 486 DX, LiChrograph<sup>®</sup> D-6000-DAD-Manager Software; Säule: LiChroCART<sup>®</sup>, 125-4 LiChrospher<sup>®</sup> 100 RP-18 (5 $\mu$ m) mit Vorsäule 50963 select B, Eluent: MeCN/H<sub>2</sub>O 5 : 1, Fluss: 0.5 ml / min, isokratisch; Injektionsvolumen: 20  $\mu$ l; Detektion; UV 250 nm; Nettoretentionszeit ( $t_s$ ) in min; Totzeit des Systems bestimmt mit Thioharnstoff,  $t_m = 0.99$  min

### ***Flash-Chromatographie (FC):***

Kieselgel 60 (Fa. Merck), Eluenten siehe jeweilige Substanzbeschreibung

### ***Dünnschichtchromatographie:***

DC-Platten: Polygram<sup>®</sup> SIL G/UV<sub>254</sub>-Fertigfolien für die DC, 40 x 80 mm (Mascherey-Nagel)

### ***Röntgenstrukturanalysen:***

Die Daten wurden auf einem Flächenzähler der Fa. Bruker mit monochromatisierter Mo-K $\alpha$ -Strahlung gemessen. Dabei wurde ein Kristall auf einem SMART-Diffraktometer der Fa. Bruker montiert. Strukturverfeinerung: Die Struktur wurde anisotrop gegen F<sup>2</sup> verfeinert (Programm: SHELXL-97, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen). Das H am Stickstoff wurde frei verfeinert, andere H-Atome mit einem Riding-Modell.

Röntgenographische Daten sind im experimentellen Teil aufgeführt.

### ***Chemikalien:***

Handelsprodukte der Firmen Aldrich, Fluka und Merck

**Software:**

Windows XP, Word 2000 (Fa. Microsoft), ChemWind 6.0 (Fa. BioRad)

**Danksagungen:**

Ich danke Herrn *Prof. Dr. L. Ernst* und Frau *Holba-Schulz*, NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig, für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Ich danke Frau *Döring* und den Herren *Dres. Schiebel, Papke*, Massenspektrometrie-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig, für die Aufnahme der Massenspektren.

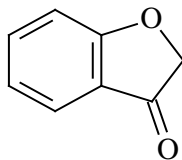
Auch bei Herrn *Dr. L. Preu* möchte ich mich ganz besonders bedanken für die Simulationen und Berechnungen am Computer, die für die Strukturaufklärung sehr nützlich waren.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Analytischen Abteilung des Institutes für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig gilt mein Dank für die Durchführung der Elementaranalysen sowie die Anfertigung der FT-IR- und UV-Spektren.

Mein besonderer Dank gilt den wissenschaftlichen Hilfskräften *Christian Enge, Claudia Wäsch, Annina Schleypen* und *Svenja Gutsche*, die mir tatkräftig bei meinen Experimenten zur Seite standen.

## 5.2 Beschreibung der Substanzen

### 1-Benzofuran-3(2H)-on (1)



7.07 g (53 mmol) 2-Brom-2'-hydroxyacetophenon werden in 50 ml EtOH gelöst, mit 13 g Natriumacetat versetzt und 1 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird auf Eiswasser gegossen und über Nacht stehen gelassen. Man saugt ab und wäscht mit MeOH/H<sub>2</sub>O 1 : 1.

Ausbeute: 2.25 g (51 %)

Leicht rötliche Kristalle, Schmp. 100 °C (MeOH), 102 °C [1,2]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1720 (C=O), 1613 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 244 nm (3.90), 250 (3.86), 322 (3.69)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 4.62 (s, CH<sub>2</sub>), 7.09 (t, 1H, J = 7 Hz, 5-H), 7.14 (d, 1H, J = 8 Hz, 7-H), 7.61 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 6-H), 7.87 (d, 1H, J = 8 Hz, 4-H)

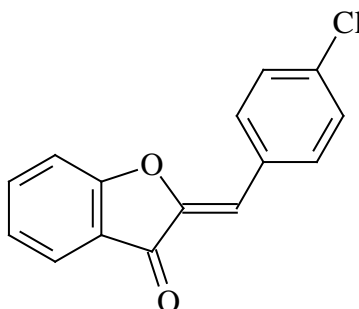
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:**  $\delta$  (ppm) = 74.70 (C-2), 113.56 (C-5), 120.93 (C-3a), 121.87 (C-7), 123.51 (C-6), 137.90 (C-4), 173.22 (C-7a), 199.62 (C-3).

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = [M]<sup>+</sup> 134 (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 2.63 min

<b>C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub></b>	Ber.	C 71.63	H 4.71
(134.13)	Gef.	C 71.32	H 4.44

**(2Z)-2-(4-Chlorbenzyliden)-1-benzofuran-3(2H)-on (2a)**



Darstellung wie **2a** mit 1.00 g (7 mmol) **1** und 0.95 g (7 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd.

Ausbeute: 1.62 g (84 %)

Gelbliche Kristalle, Schmb. 158-160 °C (MeOH), 166 °C [11]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1711 (C=O), 1648 (C=C), 1602 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 247 nm (4.08), 258 (4.08), 311 (4.24), 323 (4.24), 363 (4.22), 379 (4.31)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 6.79 (s, 1 H,  $\alpha$ -H), 7.21 (t, 1H, J = 7 Hz, 5-H), 7.30 (d, 1H, J = 8 Hz, 7-H), 7.39 (d, 2H, J = 9 Hz, 2',6'-H), 7.64 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 6-H), 7.78 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 4-H), 7.82 (2H, J = 9Hz, 3',5'-H)

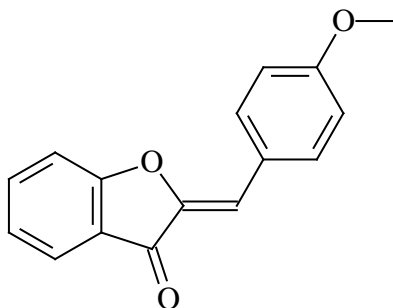
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:**  $\delta$  (ppm) = 111.58 ( $\alpha$ -C), 112.92 (C-5), 121.48 (C-1'), 123.64 (C-7), 124.73 (C-6), 128.84 (C-4), 129.18 (C-2',6'), 130.78 (C-3a), 132.60 (C-3',5'), 135.85 (C-4'), 137.05 (C-4), 146.96 (C-7a), 166.06 (C-2), 184.62 (C-3)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 256 [M]<sup>+</sup> (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 6.16 min

<b>C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub></b>	Ber.	C 70.19	H 3.53	Cl 13.81
(256.68)	Gef.	C 70.40	H 3.45	Cl 13.80

**(2Z)-2-(4-Methoxybenzyliden)-1-benzofuran-3(2H)-on (2b)**



3 g (22.4 mmol) **1**, 3 g (2.2 mmol) Anisaldehyd und 5 ml konz. HCl werden in 50 ml konz. AcOH gelöst und für 10 Minuten auf 40° C erhitzt. Man lässt erkalten, gießt die Lösung samt der darin erhaltenen Kristalle auf Eiswasser und lässt den Ansatz über Nacht stehen. Es wird abgesaugt und mit 50 %iger AcOH gewaschen.

Ausbeute: 4.4 g (79 %)

Gelbe Kristalle, Schmb. 136 - 138 °C (MeOH), 137 °C [6,16]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1699 (C=O), 1649 (C=C), 1594 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 210 nm (4.05), 256 (4.24), 335 (4.18), 381 (4.30), 395 (4.36)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 6.82 (s, 1H,  $\alpha$ -H), 6.92 (d, 2H, J = 9 Hz, 3',5'-H), 7.15 (t, 1H, J = 8 Hz, 5-H), 7.26 (d, 1H, J = 8 Hz, 7-H), 7.57 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 6-H), 7.74 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 4-H), 7.82 (d, 2H, J = 9 Hz, 2',6'-H)

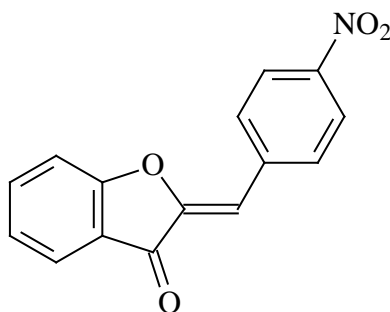
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) + **DEPT**:  $\delta$  (ppm) = 55.31 ( $\text{OCH}_3$ ), 112.79 ( $\alpha\text{-C}$ ), 113.33 (C-5), 114.42 (C-3',5'), 121.85 (C-1'), 123.18 (C-7), 124.45 (C-6), 124.96 (C-3a), 133.49 (C-2',6'), 136.45 (C-4), 145.79 (C-4'), 160.99 (C-2), 165.73 (C-7a), 184.45 (C-3)

**MS (EI)**:  $m/z$  (%) = 252  $[\text{M}]^{++}$  (100)

**HPLC**:  $t_s$  = 4.36 min

<b>C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub></b>	Ber.	C 76.18	H 4.79
(252.27)	Gef.	C 75.82	H 4.69

**(2Z)-2-(4-Nitrobenzyliden)-1-benzofuran-3(2H)-on (2c)**



Darstellung wie **2a** mit 1.00 g (7.5 mmol) **1** und 1.13 g (7.5 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd.

Ausbeute: 0.95 g (54 %)

Orange Kristalle, Schmb. 212-214 °C (MeOH), 211-212 °C [14]

**IR**:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1710 (C=O), 1656 (C=C), 1603 (C=C), 1341 ( $\text{NO}_2$ )

**UV (Dioxan)**:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 317 nm (4.40), 387 (4.29)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) = 6.86 (s, 1H,  $\alpha$ -H), 7.28 (t, 1H, J = 7 Hz, 5-H), 7.37 (d, 1H, J = 7 Hz, 7-H), 7.72 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 6-H), 7.83 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 4-H), 8.05 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 9 Hz, 2',6'-H), 8.29 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 9 Hz, 3',5'-H)

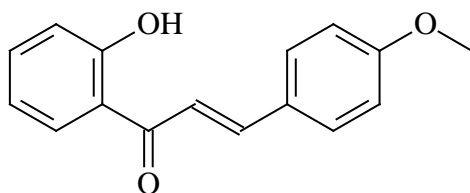
**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT**:  $\delta$  (ppm) = 109.29 (C-5), 112.99 (C-7), 120.85 (C-1'), 123.84 (C-2',6'), 124.10 ( $\alpha$ -C), 124.77 (C-6), 131.73 (C-3',5'), 137.63 (C-4), 138.54 (C-3a), 147.45 (C-7a), 148.19 (C-4'), 166.17 (C-2), 184.38 (C-3)

**MS (EI)**:  $m/z$  (%) = 267 [M]<sup>+</sup> (100), 220 (100)

**HPLC**:  $t_s$  = 4.00 min

<b>C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub></b>	Ber.	C 67.42	H 3.39	N 5.24
(267.24)	Gef.	C 67.44	H 3.25	N 5.25

**(2Z)-1-(2-Hydroxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-on (3b)**



Zu 250 ml 10%iger NaOH wird eine Mischung aus 17.1 g (0.127 mol) 2'-Hydroxyacetophenon und 16.9 g (0.124 mol) 4-Methoxybenzaldehyd in 150 ml 96%igem EtOH langsam getropft. Die Reaktionstemperatur wird dabei unter 5 °C gehalten. Man lässt über Nacht stehen. Die Lösung inklusive der ausgefallenen Kristalle wird mit H<sub>2</sub>O aufgeschlämmt, mit 10%iger HCl angesäuert und dann abgenutscht. Man wäscht mit H<sub>2</sub>O und trocknet im Exsikkator.

Ausbeute: 23.7 g (75 %)

Orange Kristalle, Schmp. 92 °C (MeOH), 93 °C [18,19]



**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3442 (OH), 1639 (C=O), 1607 (C=C), 1584 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 211 nm (4.20), 242 (4.14), 278 (3.80), 357 (4.43)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.92 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 5'-H), 6.93 (dd, 2H, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 3'',5''-H), 7.01 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 3'-H), 7.47 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 4'-H), 7.52 (d, 1H, J = 16 Hz,  $\alpha$ -H), 7.61 (dd, 2H, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 2'',6''-H), 7.80 (d, 1H, J = 16 Hz,  $\beta$ -H), 7.91 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 6'-H), 12.96 (s, 1H, OH)

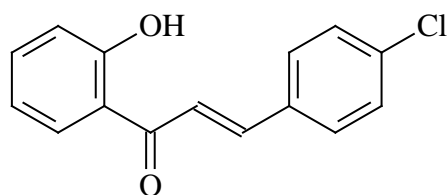
**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT:**  $\delta$  (ppm) = 114.51 (C-3'',5''), 117.54 (C-3), 118.55 (C-5'), 118.76 (C-3'), 120.11 (C-1''), 127.31 (C-1'), 129.54 (C-2), 130.56 (C-2'',6''), 136.13 (C-4'), 145.35 (C-6'), 162.03 (C-4''), 163.54 (C-2'), 193.66 (C-1)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 254 [M]<sup>+</sup> (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 4.47 min

<b>C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub></b>	Ber.	C 75.69	H 5.51
(254.28)	Gef.	C 76.50	H 5.71

**(2Z)-3-(4-Chlorphenyl)-1-(2-hydroxyphenyl)-prop-2-en-1-on (3a)**



Darstellung wie **3a** mit 1.7 g (13 mmol) 2-Hydroxyacetophenon und 2.0 g (14 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd.

Ausbeute: 1.60 g (49 %)

Gelbe Kristalle, Schmb. 141-143 °C (MeOH), 150 °C [18,19]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1679 (C=O), 1639 (C=C), 1578 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 238 nm (4.05), 321 (4.37)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 7.01 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 3'-H), 7.03 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 5'-H), 7.54 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 7 Hz, 2'',6''-H), 7.58 (dt, 1H, J = 2 Hz, J = 7 Hz, 4'-H), 7.83 (d, 1H, J = 16 Hz,  $\alpha$ -H), 7.96 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 3'',5''-H), 8.07 (d, 1H, J = 16 Hz,  $\beta$ -H), 8.26 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 6'-H), 12.47 (s, 1H, OH)

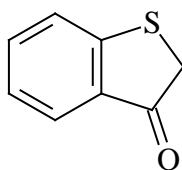
**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT:**  $\delta$  (ppm) = 117.68 (C-5'), 119.13 (C-3'), 120.70 (C-1''), 122.53 (C-4'), 128.96 (C-2'',6''), 130.77 (C-3'',5''), 130.87 (C-3), 133.38 (C-4''), 135.42 (C-1'), 136.35 (C-6'), 143.19 (C-2), 161.80 (C-2'), 193.45 (C-1)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 258 [M]<sup>+</sup> (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 5.50 min

<b>C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub></b>	Ber.	C 69.64	H 4.29	Cl 13.70
(258.70)	Gef.	C 69.25	H 4.13	Cl 14.64

### 1-Benzothiophen-3(2H)-on (4)



Zu einer Mischung von 10.0 g Thiosalicylsäure (0.065 mol) und 13.7 g (0.105 mol) Acetessigester werden vorsichtig 150 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getropft. Die Reaktionstemperatur sollte dabei 35 °C nicht überschreiten. Nach 2 h wird auf Eiswasser gegossen und kurz stehen gelassen. Dann zentrifugiert man und unterwirft den zurückgebliebenen Rückstand der Wasserdampfdestillation. Man nutsch die Kristalle ab und trocknet im Exsikkator.

Ausbeute: 1.8 g (19 %)

Leicht rötliche Kristalle, Schmb. 64-66 °C (H<sub>2</sub>O), 71 °C [21,24]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1701 (C=O), 1593 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 238 nm (3.47), 264 (3.77), 323 (3.53), 334 (3.53)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 3.78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.21 (t, 1H, J = 7 Hz, 5-H), 7.42 (d, 1H; J = 8 Hz, 7-H), 7.53 (dt, 1H, J = 1Hz, J = 8 Hz, 6-H), 7.77 (d, 1H, J = 8 Hz, 4-H)

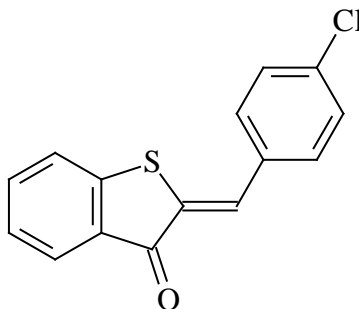
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 39.21 (C-2), 124.52 (C-5), 124.64 (C-7), 126.52 (C-6), 130.85 (C-3a), 135.57 (C-4), 154.18 (C-7a), 200.00 (C-3)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 150 [M]<sup>+</sup> (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 2.74 min

<b>C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>OS</b>	Ber.	C 63.97	H 4.03	S 21.35
(150.20)	Gef.	C 61.94	H 3.69	S 20.46

**(2Z)-2-(4-Chlorbenzyliden)-1-benzothiophen-3(2H)-on (5a)**



Darstellung wie **5a** mit 0.56 g (3.7 mmol) **4** und 0.52 g (3.7 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd.

Ausbeute: 0.37 g (36 %)

Gelbe Kristalle, Schmp. 174 °C (MeOH), 174-175 °C [21,22,23]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1687 (C=O), 1595 (C=C)

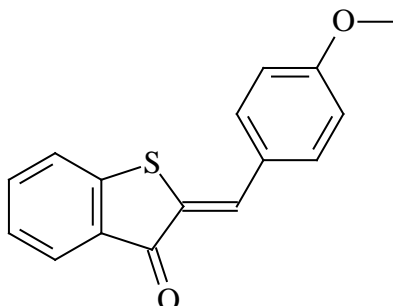
**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 252 nm (4.16), 280 (4.15), 307 (4.23), 318 (4.31), 331 (4.21), 420 (4.05), 432 (4.09)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 7.29 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 5-H), 7.43 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 2',6'-H), 7.48 (d, 1H, J = 8 Hz, 7-H), 7.57 (dt, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 6-H), 7.61 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 3',5'-H), 7.87 (s, 1H,  $\alpha$ -H), 7.92 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 4-H)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:**  $\delta$  (ppm) = 123.88 (C-5), 125.74 (C-7), 127.10 (C-6), 129.28 (C-2',6'), 130.21 (C-1'), 130.70 (C-3a), 132.00 (C-3',5'), 132.02 (C-4), 132.71 (C-7a), 135.42 ( $\alpha$ -C), 136.10 (C-4'), 145.74 (C-2), 188.55 (C-3)

**HPLC:**  $t_s$  = 9.93 min

<b>C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>ClOS</b>	Ber.	C 66.05	H 3.30	S 11.76	Cl 12.64
(271.75)	Gef.	C 65.95	H 3.16	S 11.82	Cl 13.13

**(2Z)-2-(4-Methoxybenzyliden)-1-benzothiophen-3(2H)-on (5b)**

0.29 g (1.9 mmol) **4** und 0.25 g (1.8 mmol) Anisaldehyd werden in 25 ml Eisessig gelöst und mit 1 ml konz. HCl versetzt. Die Lösung erstarrt sofort zu einem orange-gefärbten Kristallbrei. Dieser wird nach 5 h bei RT auf Eiswasser gegossen, 1 h stehen gelassen und schließlich abgenutscht. Man wäscht erst mit AcOH/H<sub>2</sub>O 1:1 und dann mit H<sub>2</sub>O.

Ausbeute: 0.30 g (65 %)

Gelb-orange Kristalle, Schmb. 155-157 °C (MeOH), 158 °C [21,22,23]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1676 (C=O), 1595 (C=C)

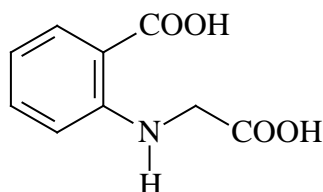
**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 258 nm (4.24), 345 (4.28), 422 (4.15), 439 (4.28)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.02 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 7 Hz, 3',5'-H), 7.30 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 5-H), 7.51 (d, 1H, J = 8 Hz, 7-H), 7.57 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 6-H), 7.68 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 7 Hz, 2',6'-H), 7.93 (d, 1H, J = 8 Hz, 4-H), 7.94 (s, 1H,  $\alpha$ -H)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 55.42 (OCH<sub>3</sub>), 114.60 (C-3',5'), 123.84 (C-5), 125.42 (C-7), 126.86 (C-6), 126.98 (C-1'), 127.75 (C-3a), 130.72 (C-7a), 132.99 (C-2',6'), 133.63 (C-4), 134.91 ( $\alpha$ -C), 145.94 (C-4'), 161.25 (C-2), 188.48 (C-3)

**HPLC:**  $t_s$  = 6.34 min

<b>C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S</b>	Ber.	C 71.63	H 4.48	S 11.96
(268.06)	Gef.	C 71.62	H 4.37	S 11.59

**2-[(Carboxymethyl)amino]benzoesäure (6)**

13.7 g (0.1 mol) Anthranilsäure werden mit 20 ml H<sub>2</sub>O angeteigt und darauf mit 100 ml 4%iger NaOH versetzt. Dazu wird eine Lösung von 9.45 g (0.1 mol) Monochloressigsäure in H<sub>2</sub>O gegeben, die vorher mit 5.5 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutralisiert worden ist. Das Reaktionsgemisch wird 4 Tage lang bei 40°C im Trockenschrank stehengelassen. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und mit konz. HCl angesäuert. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert.

Ausbeute: 11.4 g (58 %)

Schmutzigbraune Kristalle, Schmb. >210 °C (Zersetzung) (EtOH), 218 °C [31,32]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1573 (C=C), 1664 (Ar-COOH), 1726 (Alk-COOH), 3373 (NH)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 254 nm (3.72), 277 (3.22), 282 (3.18), 346 (3.62)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 4.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.61 (d, 1H, J = 9 Hz, 3-H), 6.62 (t, 1H, J = 7 Hz, 5-H), 7.37 (dt, 1H, J = 2 Hz, J = 7 Hz, 4-H), 7.83 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 7 Hz, 6-H), 8.15 (s, 1H, NH), 12.74 (s, 2 H, Aryl-, Alk-COOH)

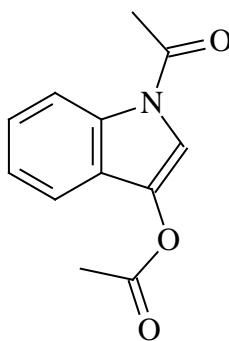
**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT:**  $\delta$  (ppm) = 44.68 (CH<sub>2</sub>), 110.89 (C-2), 111.63 (C-5), 114.80 (C-3), 131.85 (C-4), 134.48 (C-6), 150.14 (C-1), 169.97 (C=O, Alkyl), 172.67 (C=O, Aryl)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 132 (100), 150 (28), 195  $[M]^+$  (23)

**HPLC:**  $t_s$  = 1.69 min

<b>C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub></b>	Ber.	C 55.38	H 4.62	N 7.18
(195.17)	Gef.	C 55.56	H 4.69	N 7.02

### 1-Acetyl-1*H*-indol-3-yl acetat (7)



6.00 g (31 mmol) Phenylglycin-o-carbonsäure, 6.00 g wasserfreies NaOAc und 60 ml HOAc werden 20 min am Rückfluss erhitzt. Nach kurzem Abkühlen wird mit dreimal 50 ml warmen Petroläther extrahiert. Die organische Phase wird i. Vak. entfernt und der Rückstand aus dem angegebenen Lösemittel umkristallisiert.

Ausbeute: 0.56 g (8 %)

Schmutziggroße Kristalle, Schmb. > 160 °C (MeOH), 83 °C [33,34,35]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3436 (NH), 1742 (C=O, O-Acetyl), 1697 (C=O, N-Acetyl), 1596 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 241 nm (4.15), 260 (3.94), 270 (3.89), 291 (3.83), 301 (3.89)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, N-Acetyl), 2.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, O-Acetyl), 7.31 (dt, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 5-H), 7.41 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 6-H), 7.53 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 7-H), 7.88 (s, 1H, 2-H), 8.38 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 4-H)

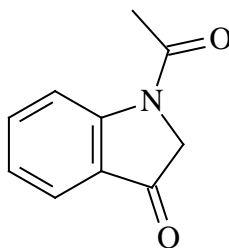
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ) + **DEPT**:  $\delta$  (ppm) = 20.43 (*N*-COCH<sub>3</sub>), 23.62 (*O*-COCH<sub>3</sub>), 115.47 (C-5), 116.00 (C-7), 117.68 (C-6), 123.39 (C-2), 123.56 (C-3a), 125.58 (C-4), 132.53 (C-7a), 133.55 (C-3), 168.19 (*N*-COCH<sub>3</sub>), 169.29 (*O*-COCH<sub>3</sub>)

**MS (EI)**:  $m/z$  (%) = 133 (100), 175 (34), 217  $[\text{M}]^{++}$  (19)

**HPLC**:  $t_s$  = 2.92 min

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$	Ber.	C 66.35	H 5.10	N 6.45
(217.22)	Gef.	C 66.60	H 5.02	N 6.46

### 1-Acetyl-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-on (8)



1.00 g (4.6 mmol) **7** werden in 7.5 ml heißem EtOH gelöst. Dazu gibt man eine Lösung von 1.00 g Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> in 15 ml warmen H<sub>2</sub>O. Man erhitzt 4 h am Rückfluß und läßt über Nacht stehen. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 0.42 g (81 %)

Gelbbraune Kristalle, Schmp. 134 °C (EtOH), 136 °C [35]

**IR**:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1742 (C=O), 1672 (C=O, Amid), 1605 (C=C)

**UV (Dioxan)**:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 240 nm (4.28), 257 (4.09), 265 (4.18), 338 (3.40)

$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.24 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 5-H), 7.69 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 7-H), 7.72 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 6-H), 8.43 (d, 1H, J = 8 Hz, 4-H)



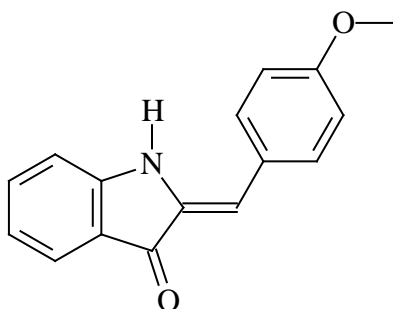
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 23.95 (C-2'), 56.16 (C-2), 117.61 (C-5), 123.12 (C-7), 123.61 (C-6), 124.77 (C-7a), 136.87 (C-4), 153.17 (C-3a), 168.57 (C-3), 195.57 (C-1')

MS (EI):  $m/z$  (%) = 175  $[\text{M}]^{++}$  (94), 133 (100)

HPLC:  $t_s$  = 2.44 min

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$	Ber.	C 68.56	H 5.18	N 8.00
(175.18)	Gef.	C 67.38	H 4.92	N 7.88

(2Z)-2-(4-Methoxybenzyliden)-2,3-dihydro-indol-3(1H)-on (9)



0.29 g (1.7 mmol) *N*-Acetyloxindolyl und 0.23 g (1.7 mmol) Anisaldehyd werden in 20 ml 50%igem EtOH gelöst. Nach Zugabe von 1 ml konz. HCl wird 2 h unter  $\text{N}_2$  erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt, mit 50%igem EtOH gewaschen und bei 105 °C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 0.25 g (60 %)

Rotbraune Kristalle, Schmp. 166 °C (MeOH), 180-181 °C [36]

IR:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3324 (NH), 1683 (C=O), 1620 (C=C), 1580 (C=C)

UV (Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 240 nm (4.20), 272 (4.00), 310 (3.96), 329 (3.89), 461 (3.61)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.65 (s, 1H,  $\alpha$ -H), 6.91 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 7Hz, 5-H), 7.05 (d, 2H, J = 9 Hz, 3',5'-H), 7.14 (d, 1H, J = 8 Hz, 7-H), 7.51 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 6-H), 7.57 (d, 1H, J = 7 Hz, 4-H), 7.71 (d, 2H, J = 9 Hz, 2',6'-H), 9.69 (s, 1H, NH)

**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT:**  $\delta$  (ppm) = 55.26 (OCH<sub>3</sub>), 110.46 ( $\alpha$ -C), 112.53 (C-5), 114.51 (C-3',5'), 119.45 (C-7), 120.19 (C-1'), 123.89 (C-6), 126.59 (C-3a), 131.65 (C-2',6'), 133.10 (C-7a), 135.92 (C-4), 153.87 (C-4'), 159.53 (C-2), 185.95 (C-3)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 251 [M]<sup>+</sup> (100)

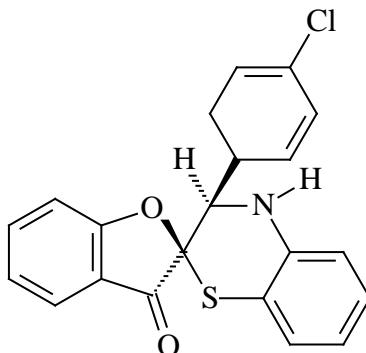
**HPLC:**  $t_s$  = 3.04 min

<b>C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub></b>	Ber.	C 76.48	H 5.21	N 5.57
(251.28)	Gef.	C 75.87	H 5.00	N 6.21

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Spiroverbindungen (AAV I)

0.1 g (4 mmol) Na werden in 50 ml EtOH gelöst. Nach Beendigung der H<sub>2</sub>-Entwicklung werden 0.52 g (4 mmol) 2-Aminothiophenol zugegeben. Dann werden 4 mmol **2** hinzugefügt. Man erhitzt 3 h bei 60-80 °C unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert.

**(2*RS*, 3'*SR*)-2,3,3',4'-Tetrahydro-3'-(4-chlorphenyl)spiro[benzofuran-2(3*H*), 2'(2'*H*)-1,4-benzothiazin]-3-on (10a)**



Darstellung nach AAV I mit 1.52 g **2b**.

Ausbeute: 0.15 g (10 %)

Gelbbraune Kristalle, Schmb. 153-156 °C (MeOH) [22]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3403 (NH), 1711 (C=O), 1590 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 239 nm (4.23), 251 (4.21), 315 (3.74), 333 (3.65), 372 (3.65), 372 (3.26)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 5.10 (s, 1H, 3-H), 6.65 (t, 1H, J = 8 Hz, 7-H), 7.06 (t, 1H, J = 7 Hz, 5-H), 7.24 (d, 1H, J = 8 Hz, 8'-H), 7.27 (d, 2H, J = 8 Hz, 3'',5''-H), 7.37 (d, 2H, J = 8 Hz, 2'',6''-H), 7.48 (d, 1H, J = 8 Hz, 4-H), 7.67 (t, 1H, J = 7 Hz, 6-H)

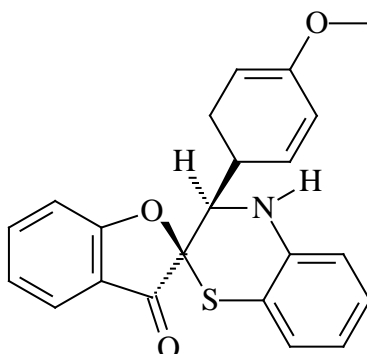
**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT:**  $\delta$  (ppm) = 60.65 (C-3'), 87.28 (Spiro-C), 110.40 (C-1''), 113.36 (C-8'), 115.28 (C-5'), 117.24 (C-7'), 119.33 (C-8a'), 123.02 (C-5), 124.11 (C-4), 126.73 (C-6'), 127.16 (C-7), 127.93 (C-3'',5''), 130.57 (C-2'',6''), 133.21 (C-3a), 134.62 (C-4''), 139.14 (C-6), 141.36 (C-4a'), 170.67 (C-7a), 195.00 (C=O)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 379 [M]<sup>+</sup> (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 1.79 min

<b>C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>S</b>	Ber.	C 66.40	H 3.71	N 3.69	S .44
(379.9)	Gef.	C 64.13	H 3.66	N 4.01	S .86

(2*RS*, 3'*SR*)-2,3,3',4'-Tetrahydro-3'-(4-methoxyphenyl)spiro[benzofuran-2(3*H*), 2'(2'*H*)-1,4-benzothiazin]-3-on (10b)



Darstellung nach AAV I mit 1.50 g **2a**.

Ausbeute: 0.15 g (10 %)

Gelbbraune Kristalle, Schmb. 153-156 °C (MeOH)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3347 (NH), 1702 (C=O), 1593 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 239 nm (4.27), 251 (4.20), 316 (3.72), 332 (3.65), 375 (3.26)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.02 (s, 1H, 3'-H), 6.62 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 7'-H), 6.74 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 3'', 5''-H), 6.85 (s, 1H, NH), 6.91 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 5'-H), 7.02 (dt, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 6'-H), 7.02 (dt, 1H, J = 2 Hz, J = 7 Hz, 7-H), 7.02 (dt, 1H, J = 2 Hz, J = 7 Hz, 5-H), 7.25 (d, 1H, J = 8 Hz, 8'-H), 7.27 (dt, 2H, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 2'', 6''-H), 7.46 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 4-H), 7.64 (dt, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 6-H)

**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT:**  $\delta$  (ppm) = 54.90 (OCH<sub>3</sub>), 60.84 (C-3'), 87.39 (Spiro-C), 110.32 (C-1''), 113.22 (C-3'', 5''), 113.28 (C-8'), 115.16 (C-5'), 116.90 (C-7'), 119.42 (C-8'), 122.75 (C-5), 123.96 (C-4), 126.53 (C-6'), 127.03 (C-7), 127.35 (C-3), 129.85 (C-2'', 6''), 138.83 (C-6), 141.55 (C-4'), 159.24 (C-4''), 170.72 (C-7'), 195.22 (C=O)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 375 [M]<sup>+</sup> (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 1.59 min

<b>C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S</b>	Ber.	C 70.38	H 4.56	N 3.73	S 8.54
(375.5)	Gef.	C 69.71	H 4.47	N 3.48	S 8.49

## Kristalldaten und Strukturanpassung

Formel	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S		
Formelgewicht	375.43		
Temperatur	143(2) K		
Wellenlänge	0.71073 Å		
Kristallsystem	Monoklinisch		
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /n		
Elementarzelle	a = 10.322(3) Å	α = 90°	
	b = 12.658(3) Å	β = 105.83(4)°	
	c = 14.319(5) Å	γ = 90°	
Volumen	1799.9(9) Å <sup>3</sup>		
Z	4		
Dichte (berechnet)	1.385 Mg/m <sup>3</sup>		
Absorptionskoeffizient	0.203 mm <sup>-1</sup>		
F(000)	784		
Kristallgröße	0.5 x 0.3 x 0.1 mm <sup>3</sup>		
Θ Größe für die Datensammlung	2.18 to 28.56°		
Limitierende Indices	-13 ≤ h ≤ 1, -17 ≤ k ≤ 16, -16 ≤ l ≤ 17		
Gesammelte Reflektionen	6371		
Unabhängige Reflektionen	4212 [R(int) = 0.0395]		
Completeness to theta = 28.56°	91.9 %		
Absorptionskorrektur	Keine		
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>		
Daten / Einschränkungen / Parameter	4212 / 0 / 249		
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.912		
Final R Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0396, wR2 = 0.0793		
R Indizes (Alle Daten)	R1 = 0.0736, wR2 = 0.0898		
Grösste Differenz zwischen Maximum und Minimum	0.249 and -0.287 e.Å <sup>-3</sup>		

Atomkoordinaten ( x 10<sup>4</sup>) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U<sub>ij</sub> Tensors.

	x	y	z	U(eq)
S	1462.2(4)	4427.8(3)	964.1(3)	25.1(1)
O(1)	-293.1(11)	3907.7(9)	1964.6(8)	20.9(3)
O(2)	3007.7(11)	4797.0(9)	3145.4(9)	28.7(3)

---

O(3)	984.6(12)	1273.0(10)	5826.4(9)	31.0(3)
N	950.7(15)	2062.6(12)	1421.3(11)	23.4(3)
C(2)	1133.4(15)	3878.9(13)	2036.7(12)	20.2(4)
C(3)	1799.0(16)	4621.7(13)	2884.1(12)	22.2(4)
C(3A)	704.9(16)	5025.2(13)	3237.1(12)	21.6(4)
C(3B)	-476.3(16)	4578.1(13)	2667.8(12)	21.8(4)
C(4)	663.3(18)	5727.9(14)	3979.3(13)	27.7(4)
C(5)	-568.4(19)	5959.8(14)	4129.2(14)	31.5(4)
C(6)	-1740.6(18)	5503.8(14)	3544.0(14)	30.8(4)
C(7)	-1725.8(17)	4808.2(14)	2800.6(14)	27.1(4)
C(3')	1647.0(16)	2729.4(12)	2234.7(12)	20.0(4)
C(4A')	1015.6(15)	2293.0(13)	481.3(12)	20.5(4)
C(4B')	1191.8(15)	3323.1(13)	179.2(12)	20.6(4)
C(5')	827.1(16)	1482.0(14)	-207.3(13)	25.2(4)
C(6')	838.3(17)	1683.6(15)	-1154.4(13)	28.6(4)
C(7')	1034.9(17)	2702.3(15)	-1442.8(13)	29.0(4)
C(8')	1202.5(16)	3514.9(15)	-774.8(13)	26.9(4)
C(1'')	1424.6(16)	2305.7(12)	3167.6(12)	19.8(4)
C(2'')	2510.3(16)	2242.3(13)	3996.8(12)	22.3(4)
C(3'')	2336.2(16)	1895.8(13)	4871.6(12)	24.7(4)
C(4'')	1066.2(16)	1606.9(13)	4931.8(12)	22.3(4)
C(5'')	-30.0(16)	1661.3(13)	4112.7(12)	24.9(4)
C(6'')	166.7(16)	2005.1(14)	3241.8(12)	24.4(4)
C(7'')	-331.2(18)	1117.8(15)	5946.2(13)	30.9(4)

---

## Bindungslängen in Å

---

S-C(4B')	1.7679(17)	C(2)-C(3')	1.548(2)
S-C(2)	1.8003(18)	C(3)-C(3A)	1.450(2)
O(1)-C(3B)	1.3689(19)	C(3A)-C(3B)	1.389(2)
O(1)-C(2)	1.4481(18)	C(3A)-C(4)	1.395(2)
O(2)-C(3)	1.2211(19)	C(3B)-C(7)	1.385(2)
O(3)-C(4'')	1.373(2)	C(4)-C(5)	1.377(3)
O(3)-C(7'')	1.428(2)	C(5)-C(6)	1.395(3)
N-C(4A')	1.397(2)	C(6)-C(7)	1.385(3)
N-C(3')	1.459(2)	C(3')-C(1'')	1.514(2)
C(2)-C(3)	1.541(2)	C(4A')-C(5')	1.400(2)

C(4A')-C(4B')	1.401(2)	C(1'')-C(2'')	1.395(2)
C(4B')-C(8')	1.391(2)	C(2'')-C(3'')	1.384(2)
C(5')-C(6')	1.383(2)	C(3'')-C(4'')	1.386(2)
C(6')-C(7')	1.386(3)	C(4'')-C(5'')	1.391(2)
C(7')-C(8')	1.383(2)	C(5'')-C(6'')	1.387(2)
C(1'')-C(6'')	1.385(2)		
C(4B')-S-C(2)	101.73(8)	N-C(3')-C(1'')	109.82(13)
C(3B)-O(1)-C(2)	107.76(12)	N-C(3')-C(2)	109.15(13)
C(4'')-O(3)-C(7'')	117.18(14)	C(1'')-C(3')-C(2)	111.58(13)
C(4A')-N-C(3')	120.39(14)	N-C(4A')-C(5')	119.46(15)
O(1)-C(2)-C(3)	105.49(13)	N-C(4A')-C(4B')	122.43(15)
O(1)-C(2)-C(3')	109.11(12)	C(5')-C(4A')-C(4B')	118.03(15)
C(3)-C(2)-C(3')	111.87(13)	C(8')-C(4B')-C(4A')	120.15(16)
O(1)-C(2)-S	110.74(11)	C(8')-C(4B')-S	116.37(13)
C(3)-C(2)-S	106.79(11)	C(4A')-C(4B')-S	123.44(13)
C(3')-C(2)-S	112.59(11)	C(6')-C(5')-C(4A')	121.24(17)
O(2)-C(3)-C(3A)	131.07(16)	C(5')-C(6')-C(7')	120.32(18)
O(2)-C(3)-C(2)	123.43(15)	C(8')-C(7')-C(6')	119.15(17)
C(3A)-C(3)-C(2)	105.49(14)	C(7')-C(8')-C(4B')	121.10(17)
C(3B)-C(3A)-C(4)	120.15(16)	C(6'')-C(1'')-C(2'')	118.11(16)
C(3B)-C(3A)-C(3)	107.12(15)	C(6'')-C(1'')-C(3')	122.42(15)
C(4)-C(3A)-C(3)	132.73(16)	C(2'')-C(1'')-C(3')	119.43(15)
O(1)-C(3B)-C(7)	123.51(15)	C(3'')-C(2'')-C(1'')	121.06(15)
O(1)-C(3B)-C(3A)	114.14(14)	C(2'')-C(3'')-C(4'')	119.89(16)
C(7)-C(3B)-C(3A)	122.34(16)	O(3)-C(4'')-C(3'')	116.04(15)
C(5)-C(4)-C(3A)	118.42(17)	O(3)-C(4'')-C(5'')	123.97(15)
C(4)-C(5)-C(6)	120.30(17)	C(3'')-C(4'')-C(5'')	119.99(16)
C(7)-C(6)-C(5)	122.35(17)	C(6'')-C(5'')-C(4'')	119.24(15)
C(6)-C(7)-C(3B)	116.44(17)	C(1'')-C(6'')-C(5'')	121.71(16)

## Bindungswinkel in °

C(3B)-O(1)-C(2)-C(3)	0.19(16)	C(4B')-S-C(2)-C(3')	37.38(13)
C(3B)-O(1)-C(2)-C(3')	120.53(14)	O(1)-C(2)-C(3)-O(2)	-179.25(15)
C(3B)-O(1)-C(2)-S	-114.99(12)	C(3')-C(2)-C(3)-O(2)	62.2(2)
C(4B')-S-C(2)-O(1)	-85.08(12)	S-C(2)-C(3)-O(2)	-61.38(18)
C(4B')-S-C(2)-C(3)	160.55(11)	O(1)-C(2)-C(3)-C(3A)	-0.08(16)

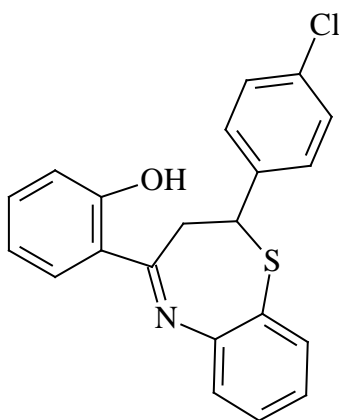
C(3')-C(2)-C(3)-C(3A)	-118.59(15)	C(6')-C(7')-C(8')-C(4B')	0.7(2)
S-C(2)-C(3)-C(3A)	117.79(12)	C(4A')-C(4B')-C(8')-C(7')	0.3(2)
O(2)-C(3)-C(3A)-C(3B)	179.02(17)	S-C(4B')-C(8')-C(7')	178.37(13)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(3B)	-0.06(18)	N-C(3')-C(1'')-C(6'')	-46.4(2)
O(2)-C(3)-C(3A)-C(4)	-0.4(3)	C(2)-C(3')-C(1'')-C(6'')	74.8(2)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(4)	-179.50(18)	N-C(3')-C(1'')-C(2'')	135.66(15)
C(2)-O(1)-C(3B)-C(7)	178.96(15)	C(2)-C(3')-C(1'')-C(2'')	-103.17(17)
C(2)-O(1)-C(3B)-C(3A)	-0.25(18)	C(6'')-C(1'')-C(2'')-C(3'')	-0.4(2)
C(4)-C(3A)-C(3B)-O(1)	179.72(14)	C(3')-C(1'')-C(2'')-C(3'')	177.60(15)
C(3)-C(3A)-C(3B)-O(1)	0.2(2)	C(1'')-C(2'')-C(3'')-C(4'')	-0.1(3)
C(4)-C(3A)-C(3B)-C(7)	0.5(3)	C(7'')-O(3)-C(4'')-C(3'')	171.14(15)
C(3)-C(3A)-C(3B)-C(7)	-179.03(15)	C(7'')-O(3)-C(4'')-C(5'')	-9.1(2)
C(3B)-C(3A)-C(4)-C(5)	0.1(3)	C(2'')-C(3'')-C(4'')-O(3)	180.00(15)
C(3)-C(3A)-C(4)-C(5)	179.49(17)	C(2'')-C(3'')-C(4'')-C(5'')	0.3(3)
C(3A)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.4(3)	O(3)-C(4'')-C(5'')-C(6'')	-179.64(16)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.2(3)	C(3'')-C(4'')-C(5'')-C(6'')	0.1(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(3B)	0.4(3)	C(2'')-C(1'')-C(6'')-C(5'')	0.8(3)
O(1)-C(3B)-C(7)-C(6)	-179.90(15)	C(3')-C(1'')-C(6'')-C(5'')	-177.17(15)
C(3A)-C(3B)-C(7)-C(6)	-0.7(3)	C(4'')-C(5'')-C(6'')-C(1'')	-0.6(3)
C(4A')-N-C(3')-C(1'')	-179.61(14)		
C(4A')-N-C(3')-C(2)	57.77(19)		
O(1)-C(2)-C(3')-N	61.96(17)		
C(3)-C(2)-C(3')-N	178.30(13)		
S-C(2)-C(3')-N	-61.42(15)		
O(1)-C(2)-C(3')-C(1'')	-59.60(17)		
C(3)-C(2)-C(3')-C(1'')	56.74(17)		
S-C(2)-C(3')-C(1'')	177.02(11)		
C(3')-N-C(4A')-C(5')	155.12(15)		
C(3')-N-C(4A')-C(4B')	-28.4(2)		
N-C(4A')-C(4B')-C(8')	-177.74(14)		
C(5')-C(4A')-C(4B')-C(8')	-1.2(2)		
N-C(4A')-C(4B')-S	4.3(2)		
C(5')-C(4A')-C(4B')-S	-179.16(12)		
C(2)-S-C(4B')-C(8')	172.20(12)		
C(2)-S-C(4B')-C(4A')	-9.81(15)		
N-C(4A')-C(5')-C(6')	177.79(15)		
C(4B')-C(4A')-C(5')-C(6')	1.2(2)		
C(4A')-C(5')-C(6')-C(7')	-0.2(3)		
C(5')-C(6')-C(7')-C(8')	-0.8(3)		



Wasserstoffbrückenbindungen in Å and °

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(3'')-H(3'')...O(1)#1	0.95	2.56	3.464(3)	159.0
N-H(0)...O(2)#2	0.870(19)	2.22(2)	3.066(2)	163.2(17)
C(7)-H(7)...O(3)#3	0.95	2.55	3.436(3)	154.3

Benutzte Symmetrietransformationen für die Generierung äquivalenter Atome

#1  $x+1/2, -y+1/2, z+1/2$ #2  $-x+1/2, y-1/2, -z+1/2$ #3  $x-1/2, -y+1/2, z-1/2$ **2-[2-(4-Chlorphenyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4-yl]phenol (11a)**Darstellung wie **11a** mit 0.75 g (2.9 mmol) **3b** und 0.38 g (3.0 mmol) 2-Aminothiophenol.

Ausbeute: 0.67 g (63%)

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 148 °C (MeOH)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3482 (OH), 1599 (C=N), 1564 (C=C)**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 218 nm (4.30), 235 (4.40), 270 (4.24), 350 (4.02)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 3.04 (t, 1H, <sup>2</sup>J = 13.1 Hz, <sup>3</sup>J = 13.1 Hz, CHH), 3.38 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, CHH), 5.02 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 12.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, 2-H), 6.90 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 4<sup>-</sup>-H), 7.07 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 6<sup>-</sup>-H), 7.22 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 7-H), 7.25 (dd, 2H, J = 1 Hz, J = 9 Hz, 2'',6''-H), 7.28 (dd, 2H, J = 1 Hz, J = 9 Hz, 3'',5''-H), 7.31 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 9-H), 7.41 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 8-H), 7.50 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 5<sup>-</sup>-H), 7.55 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 6-H), 7.62 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 3<sup>-</sup>-H)

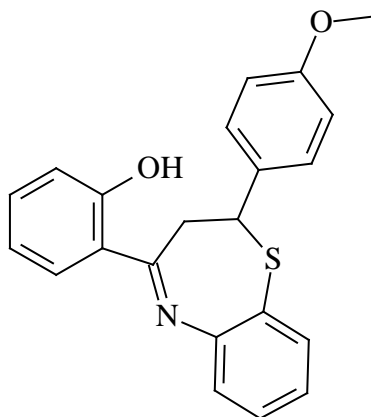
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT :** δ (ppm) = 36.68 (C-3), 59.22 (C-2), 118.18 (C-1''), 118.62 (C-4<sup>-</sup>), 118.72 (C-6<sup>-</sup>), 123.98 (C-9a), 125.69 (C-7), 126.47 (C-9), 127.45 (C-2'',6''), 128.27 (C-8), 129.01 (C-3'',5''), 130.03 (C-5<sup>-</sup>), 133.73 (C-6), 133.73 (C-5a), 135.14 (C-3<sup>-</sup>), 142.06 (C-2<sup>-</sup>), 148.82 (C-1<sup>-</sup>), 162.76 (C-4<sup>-</sup>), 172.83 (C-4)

**MS (EI):** *m/z* (%) = 227 (100), 365 [M]<sup>+</sup> (20)

**HPLC:** *t<sub>s</sub>* = 6.00 min

<b>C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClNOS</b>	Ber.	C 68.94	H 4.41	N 3.83	S 8.76	Cl 9.69
(365.88)	Gef.	C 69.01	H 4.33	N 3.67	S 8.73	Cl 10.15

**2-[2-(4-Methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4-yl]phenol (11b)**



1.00 g (4.0 mmol) **3a** und 0.52 g (4.2 mmol) 2-Aminothiophenol werden in 50 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 1 ml Trifluoressigsäure wird 3 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird mit zweimal 20 ml H<sub>2</sub>O säurefrei gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 0.78 g (55 %)

Gelbe Kristalle, Schmb. 153-155 °C (MeOH), 162 °C [23,24]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3500 (OH), 1597 (C=N), 1567 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 217 nm (4.30), 235 (4.43), 270 (4.29), 350 (4.03)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 3.05 (t, 1H, <sup>2</sup>J = 12.4 Hz, <sup>3</sup>J = 12.4 Hz, CHH), 3.37 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, CHH), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.04 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 2-H), 6.84 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 3'',5''-H), 6.89 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 4'-H), 7.07 (dd, 1H, J = 1 Hz, 6'-H), 7.20 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 7-H), 7.24 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 2'',6''-H), 7.31 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 9-H), 7.40 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 8-H), 7.48 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 5'-H), 7.57 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 6-H), 7.63 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 3'-H), 12.94 (s, 1H, OH)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 37.03 (C-3), 55.31 (OCH<sub>3</sub>), 59.63 (C-2), 114.11 (C-3'',5''), 118.27 (C-1''), 118.53 (C-4'), 118.62 (C-6'), 124.52 (C-2'), 125.59 (C-7), 126.33 (C-9), 127.16 (C-2'',6''), 128.41 (C-8), 129.83 (C-6), 133.59 (C-5'), 135.15 (C-3'), 135.96 (C-9a), 148.67 (C-5a), 159.27 (C-1'), 162.75 (C-4''), 173.08 (C-4)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 227 (100), 361 [M]<sup>+</sup> (14)

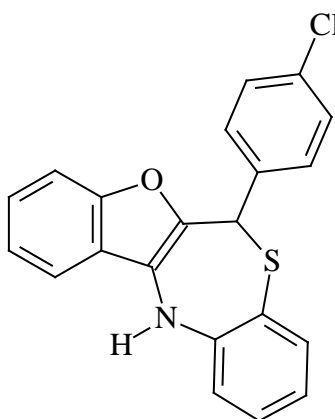
**HPLC:**  $t_s$  = 8.08 min

<b>C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S</b>	Ber.	C 73.10	H 5.29	N 3.88	S 8.87
(361.46)	Gef.	C 73.24	H 5.28	N 3.69	S 8.58

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der tetracyclischen Benzothiazepine (AAV 2)**

2 g PPS und 1 ml AcOH werden in 60 ml EtOH gelöst. Dann werden 2 mmol **2** bzw. **5** mol 2-Aminothiophenol dazugegeben. Man erhitzt 5 h am Rückfluß unter N<sub>2</sub>. Nach Abkühlen wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit 30 ml H<sub>2</sub>O versetzt und kräftig geschüttelt. Dann wird mit 30 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit 30 ml H<sub>2</sub>O gewaschen. Dann wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das CHCl<sub>3</sub> i. Vak. abdestilliert. Man versetzt den Rückstand mit 5 ml EtOH und lässt über Nacht stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgenutscht, mit EtOH gewaschen und getrocknet.

**(6*RS*)-6-(4-Chlorphenyl)-6,12-dihydro-benzofuro[2,3-*c*][1,5]benzothiazepin (12a)**



Darstellung nach AAV 2 mit 1.48 g **2b**.

Ausbeute: 0.45 g (22 %)

Fast farblose Kristalle, Schmb. 151-155 °C (EtOH)[25]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3348 (NH), 1610 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 241 nm (4.48), 290 (3.91)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 5.96 (s, 6-H), 6.76 (dt,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2-H), 7.00 (dd,  $J = 2\text{ Hz}$ ,  $J = 8\text{ Hz}$ , 4-H), 7.07 (ddd,  $J = 9\text{ Hz}$ , 2',6'-H), 7.24 (ddd,  $J = 9\text{ Hz}$ , 3',5'-H), 7.28-7.40 (5 Ar-H), 8.15 (m, 1-H), 8.54 (s, NH)

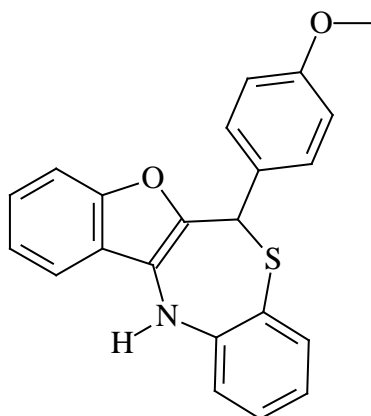
**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 47.23 (C-6), 110.98 (CH), 119.21 (CH), 119.43 (C), 120.21 (CH), 121.27 (CH), 122.21 (CH), 123.26 (C), 123.56 (C), 125.12 (CH), 128.22 (C-2',6'), 129.20 (C-3',5'), 129.83 (CH), 131.78 (C), 134.69 (C), 136.44 (CH), 140.40 (C), 150.28 (C), 151.08 (C)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 363  $[\text{M}]^+$  (100), 252 (53)

**HPLC:**  $t_s = 2.72\text{ min}$

<b><math>\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClNOS}</math></b>	Ber.	C 69.32	H 3.88	N 3.85	Cl 9.47	S 8.76
(363.86)	Gef.	C 69.12	H 3.86	N 3.70	Cl 10.03	S 8.73

**(6*RS*)-6-(4-Methoxyphenyl)-6,12-dihydro-benzofuro[2,3-*c*][1,5]benzothiazepin (12b)**



Darstellung nach AAV 2 mit 1.00 g **2a**.

Ausbeute: 0.27 g (37 %)

Gelbliche Kristalle, Schmb. 139-141 °C (EtOH) [25]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3345 (NH), 1612 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 241 nm (4.52), 284 (4.00)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.81 (s, 1H, 6-H), 6,75 (d, J = 9 Hz, 3',5'-H), 6,75 (t, J = 7 Hz, 2-H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 2',6'-H), 7,05 (dd, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 4-H), 7,25 – 7,40 (mc, 5H, arom.), 8,15 (dd, J = 3 Hz, 1-H), 8,47 (s, NH)

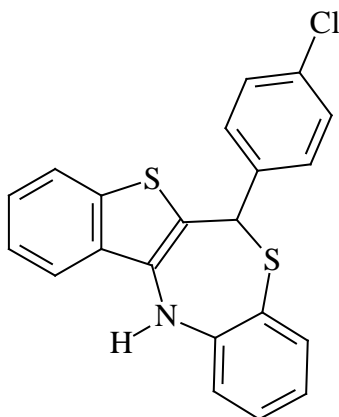
**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 47.31 (OCH<sub>3</sub>), 54.97 (C-6), 110.50 (CH), 113.46 (C-3',5'), 119.00 (CH), 119.89 (CH), 119.93 (C), 120.89 (CH), 121.91 (CH), 122.67 (C), 123.57 (C), 124.71 (CH), 128.57 (C-2',6'), 129.42 (CH), 132.98 (C), 135.57 (CH), 136.21 (C), 150.11 (C), 150.2 (C), 158.2 (C)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 359 [M]<sup>+</sup> (100), 252 (42)

**HPLC:**  $t_s$  = 1.41 min

<b>C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S</b>	Ber.	C 73.54	H 3.90	N 4.67	S 8.93
(359.44)	Gef.	C 72.84	H 3.92	N 3.70	S 8.95

**(6*RS*)-6-(4-Chlorphenyl)-6,12-dihydro-benzothieno[2,3-*c*][1,5]benzothiazepin (13a)**



Darstellung nach AAV 2 mit 1.45 g **5b**.

Ausbeute: 0.98 g (49 %)

Farblose Kristalle, Schmp: 149°-151 °C (EtOH) [25]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3381 (NH), 1580 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 241 nm (4.45), 257 (4.44), 324 (3.95)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 5.91 (s, 6-H), 6.75 ( dt, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 2-H), 6.98 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, Ar-H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 2',6'-H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 3',5'-H), 7.25 – 7.80 (m, 4 Ar-H), 8.41 (d, J = 8 Hz, 1-H), 8.53 (s, NH)

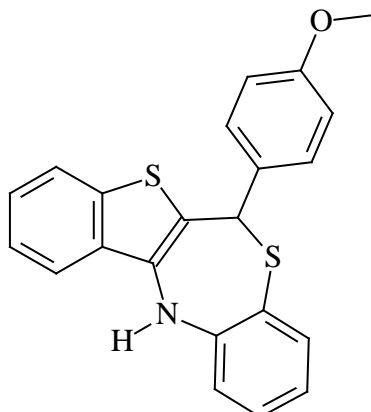
**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 48.47 (C-6), 113.74 (C), 120.74 (CH), 121.02 (CH), 121.07 (CH), 121.00 (C), 122.37 (CH), 123.84 (CH), 124.94 (CH), 127.87 (C-2',6'), 129.08 (CH), 129.25 (C-3',5'), 134.43 (C), 133.66 (C), 133.94 (C), 135.16 (C), 135.20 (CH), 140.96 (C), 146.79 (C), 147.57 (C), 151.66 (C)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 379 [M]<sup>+</sup> (100), 268 (51)

**HPLC:**  $t_s$  = 2.17 min

<b>C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClNS<sub>2</sub></b>	Ber.	C 66.39	H 3.71	N 3.69
(379.93)	Gef.	C 65.89	H 3.74	N 3.68

**(6RS)-6-(4-Methoxyphenyl)-6,12-dihydro[1]benzothieno[2,3-c][1,5]benzothiazepin (13b)**



Darstellung nach AAV 2 mit 0.35 g **5a**.

Ausbeute: 0.11 g (22 %)

Gelbliche Kristalle, Schmb. 72-75 °C (EtOH) [25]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3406 (NH), 1607 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 241 nm (4.48), 258 (4.32), 287 (3.83), 324 (3.91)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 3.69 (s, OCH<sub>3</sub>), 5.72 (s, 6-H), 6.76 (t, J = 7 Hz, 2-H), 6.77 (d, J = 9 Hz, 3',5'-H), 7.07 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, Ar-H), 7.12 (d, J = 9 Hz, 2',6'-H), 7.23 – 7.77 (m, 5 Ar-H), 8.38 (d, J = 8 Hz, 1-H), 8.47 (s, NH)

**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 50.00 (OCH<sub>3</sub>), 54.98 (C-6), 113.36 (C-3',5'), 115.97 (C), 120.66 (CH), 120.80 (CH), 120.93 (CH), 121.89 (C), 122.30 (CH), 123.75 (CH), 124.73 (CH), 128.85 (C-2',6'), 131.07 (C), 131.67 (C), 133.71 (C), 134.04 (C), 135.03 (CH), 135.13 (C), 147.28 (C), 158.22 (C)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 375 [M]<sup>+</sup> (100), 268 (64)

**HPLC:**  $t_s$  = 2.32 min

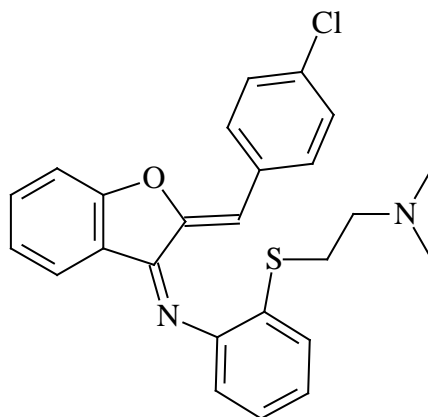
<b>C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NOS<sub>2</sub></b>	Ber.	C 70.37	H 4.56	N 3.73	S 17.08
(375.51)	Gef.	C 70.28	H 4.58	N 3.62	S 16.57



### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 14 (AAV)

2.8 mmol **12** und 3.1 mmol 2-Chlorethyl-*N,N*-dimethylammoniumchlorid, 6.2 mmol wasserfreies  $K_2CO_3$  und 2 Tropfen  $H_2O$  werden in 60 ml EtOAc vorgelegt. Man erhitzt 3 h am Rückfluß. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch in einem Scheidetrichter mit dreimal 20 ml  $H_2O$  gewaschen, die organische Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet und i. Vak. abdestilliert.

### *N*-[2-({2-[(*Z*)-((*2Z*)-2-[(4-Chlorbenzyliden]-1-benzofuran-3(*2H*)-yliden)methyl]-phenyl}sulfanyl)ethyl)-*N,N*-dimethylamin (**14a**)



Darstellung nach AAV 3 mit 1.02 g (2.8 mmol) **12a**.

Ausbeute: 0.10 g (9 %)

Orange Kristalle, Schmb. 141-143 °C (EtOH) [25]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 1675 (C=N), 1622 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 264 nm (4.30), 274 (4.28), 295 (4.28), 371 (4.32), 388 (4.41)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 2.09 (s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.42 (t,  $J = 7$  Hz,  $\text{SCH}_2$ ), 2.98 (t,  $J = 7$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 6.50 (d,  $J = 8$  Hz, 7' -H), 6.94 – 6.97 (m, 2 Ar-H), 7.03 (s,  $\alpha$ -H), 7.23 – 7.58 (m, 5 Ar-H), 7.57 (d,  $J = 8$  Hz, 2'', 6''-H,) 7.99 (d,  $J = 8$  Hz, 3'', 5''-H)

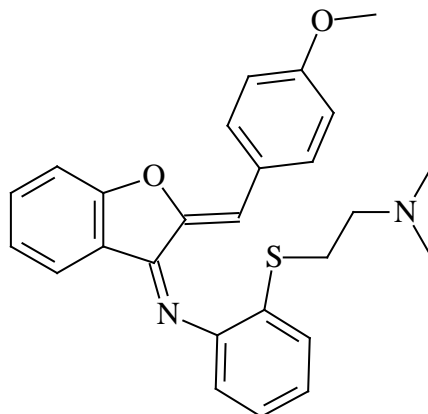
**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 28.74 ( $\text{SCH}_2$ ), 44.39 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 57.65 ( $\text{NCH}_2$ ), 105.95 ( $\alpha$ -C), 112.56 (CH), 118.25 (CH), 123.26 (CH), 124.96 (CH), 125.08 (CH), 126.31 (CH), 126.49 (C), 127.83 (CH), 128.95 (C-2'', 6''), 131.78 (C-3'', 5''), 131.93 (C), 133.08 (C), 134.80 (CH), 148.99 (C), 156.89 (C), 161.73 (C)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 434  $[\text{M}]^+$  (8), 363 (100)

**HPLC:**  $t_s = 4.11$  min

<b><math>\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{OS}</math></b>	Ber.	C 69.03	H 5.30	N 6.44	S 7.37
(434.90)	Gef.	C 67.83	H 5.24	N 6.27	S 6.68

***N*-[2-((2-[(*Z*)-((2*Z*)-2-[(4-Methoxybenzyliden)-1-benzofuran-3(2*H*)-yliden)methyl]-phenyl)sulfanyl)ethyl]-*N,N*-dimethylamin (14b)**



Darstellung nach AAV 3 mit 1.01 g (2.8 mmol) **12b**.

Ausbeute: 0.19 g (16 %)

Orange Kristalle, Schmb. 72-76 °C (EtOH) [25]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1670 (C=N), 1620 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 258 nm (4.33), 294 (4.08), 317 (4.00), 397 (4.37)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 2.09 (s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.41 (t,  $J = 7$  Hz,  $\text{SCH}_2$ ), 2.97 (t,  $J = 7$  Hz,  $\text{N-CH}_2$ ), 3.83 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.49 (d,  $J = 8$  Hz,  $7'$ -H), 6.93 – 6.96 (m, 2 Ar-H), 7.00 (s.  $\alpha$ -H), 7.07 (d,  $J = 9$  Hz,  $3'',5''$ -H), 7.23 – 7.55 (m, 5 Ar-H), 7.94 (d,  $J = 9$  Hz,  $2'',6''$ -H)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 28.60 ( $\text{SCH}_2$ ), 44.61 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 55.27 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.62 ( $\text{NCH}_2$ ), 107.52 ( $\alpha$ -C), 112.51 (CH), 114.52 ( $\text{C-}3'',5''$ ), 118.41 (CH), 118.56 (C), 122.93 (CH), 124.73 (CH), 125.06 (CH), 125.57 (C), 126.30 (CH), 126.60 (C), 127.74 (CH), 131.95 (CH), 134.51 (CH), 147.42 (C), 149.27(C), 156.87(C), 159.66(C), 161.71 (C)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 430  $[\text{M}]^{++}$  (8), 359 (100)

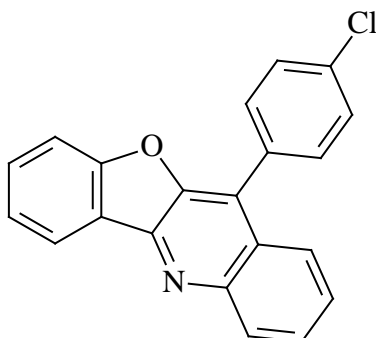
**HPLC:**  $t_s = 2.34$  min

<b><math>\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}</math></b>	Ber.	C 72.53	H 6.09	N 6.51	S 7.45
(430.56)	Gef.	C 71.98	H 6.18	N 6.39	S 6.87

#### Arbeitsvorschrift zur Darstellung der anellierten Chinoline (AAV 4)

2.8 mmol **12** bzw. **13** und 8.4 mmol NaH werden in 50 ml wasserfreiem DMF 3 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf 500 ml Eiswasser gegossen und über Nacht stehen gelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Das Rohprodukt löst man in 5 ml  $\text{Me}_2\text{CO}$  und lässt 8 h stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit  $\text{Me}_2\text{CO}$  gewaschen und i. Vak. getrocknet.

**11-(4-Chlorphenyl)[1]benzofuro[3,2-*b*]chinolin (15a)**



Darstellung nach AAV 4 mit 0.3 g **12a**.

Ausbeute: 0.05 g (18 %)

Orange Kristalle, Schmb. 220-225 °C [25]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1638 (C=N), 1595 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 261 nm (4.34), 327 (4.22), 340 (3.94)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 7.56 (dt, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 7-H), 7.58 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 9-H), 7.64 (t, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 2-H), 7.66 (t, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 3-H), 7.76 (s, 4H, 2',6',3',5'-H), 7.84 (dt, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 8-H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1-H), 8.32 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.38 (d, J = 8 Hz, 4-H)

**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 112.59 (CH), 122.00 (CH), 122.37 (C), 124.15 (CH), 125.02 (CH), 125.25 (C), 128.14 (C), 128.99 (C-2',6'), 129.36 (CH), 131.57 (CH), 132,32 (C-3',5'), 133.98 (C), 158.95 (C)

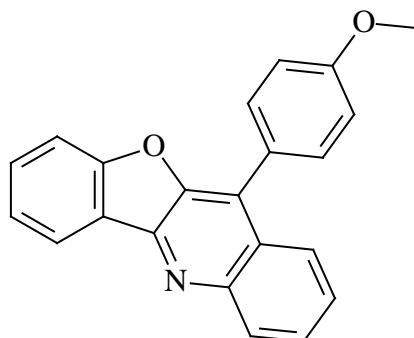
**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 329 [M]<sup>+</sup> (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 4.34 min

**C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>ClNO** Ber. C 76.48 H 3.67 N 4.25

(329.8) Gef. C 75.95 H 3.52 N 4.02

**11-(4-Methoxyphenyl)[1]benzofuro[3,2-*b*]chinolin (15b)**



Darstellung nach AAV 4 mit 0.3 g **12b**.

Ausbeute: 0.038 g (14 %)

Orange Kristalle, Schmb. 216-217 °C [25]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1639 (C=N), 1598 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 262 nm (4.53), 324 (4.00), 337 (4.03), 360 (3.69)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 3.91 (s, OCH<sub>3</sub>), 7.25 (dd, J = 2 Hz, J = 7 Hz, 3',5'-H), 7.55 (dt, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 7-H), 7.64 (dt, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 9-H), 7.66 (d, J = 7 Hz, 2',6'-H), 7.74 (t, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 2-H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 9-H), 7.83 (dt, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 8-H), 7.98 (d, J = 8 Hz, 1-H), 8.30 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.37 (d, J = 8 Hz, 4-H)

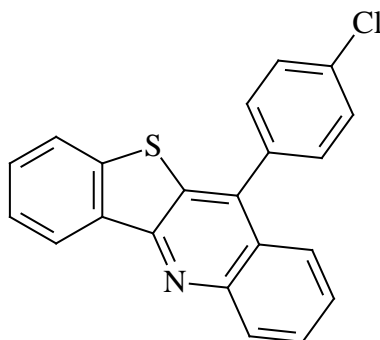
**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 5.32 (OCH<sub>3</sub>), 112.52 (C), 114.13 (C), 114.37 (C-3',5'), 121.94 (CH), 123.99 (CH), 124.31 (C), 125.31 (CH), 125.66 (CH), 126.36 (C), 127.30(C), 127.96 (CH), 129.29 (CH), 129.57 (C), 131.38 (CH), 131.82 (C-2',6'), 146.08 (C), 159.79 (C)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 325 [M]<sup>+</sup> (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 4.39 min

<b>C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub></b>	Ber.	C 81.21	H 4.65	N 4.30
(325.41)	Gef.	C 79.63	H 4.63	N 4.03

**11-(4-Chlorphenyl)[1]benzothieno[3,2-*b*]chinolin (16a)**



Darstellung nach AAV 4 mit 0.3 g **13a**.

Ausbeute: 0.044 g (16 %)

Gelb-orange Kristalle, Schmb. 186-188 °C [25]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1639 (C=N), 1597 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 277 nm (4.43), 323 (3.68), 338 (3.79), 361 (3.52), 379 (3.57)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 7.65 (t, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 8-H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1-H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 2',6'-H), 7.74 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.76 (t, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 2-H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 3',5'-H), 7.88 (dt, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 3-H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.32 (d, J = 8 Hz, 4-H), 8.59 (d, J = 8 Hz, 6-H)

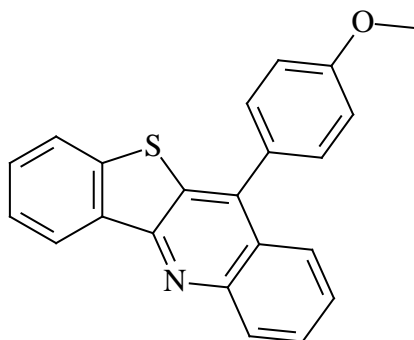
**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 123.54 (CH), 123.58 (CH), 124.38 (CH), 124.47 (C), 125.61 (CH), 126.89 (CH), 129.24 (CH), 129.30 (C-2',6'), 129.37 (CH), 130.44 (CH), 131.17 (C-3',5'), 131.25 (CH), 133.82 (C), 134.12 (C), 134.64 (C), 140.01 (C), 140.62 (C), 146.52 (C), 152.69 (C)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 345 [M]<sup>+</sup> (100)

**HPLC:**  $t_s = 4.32$  min

<b>C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>CINS</b>	Ber.	C 72.93	H 3.50	N 4.05
(345.92)	Gef.	C 72.09	H 3.39	N 3.99

**11-(4-Methoxyphenyl)[1]benzothieno[3,2-*b*]chinolin (16b)**



Darstellung nach AAV 4 mit 0.3 g **13b**.

Ausbeute: 0.043 g (16 %)

Orange Kristalle, Schmb. 169-171 °C [25]

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1640 (C=N), 1598 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 277 nm (4.39), 307 (3.63), 323 (3.63), 339 (3.72), 362 (3.46), 379 (3.52)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 3.91 (s, OCH<sub>3</sub>), 7.25 (dd, J = 2 Hz, J = 7 Hz, 3',5'-H), 7.62 (d, J = 9 Hz, 2',6'-H), 7.65 (t, J = 2 Hz, J = 9 Hz, 8-H), 7.66 (t, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 7-H), 7.72 (t, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 2-H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 1-H), 7.87 (t, J = 1 Hz, J = 7-Hz, 3-H), 8.05 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.29 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 4-H), 8.59 (d, J = 7 Hz, 6-H)

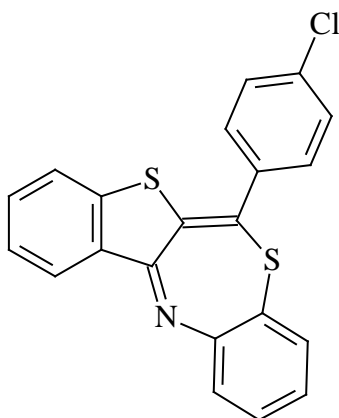
**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT:**  $\delta$  (ppm) = 55.31 (OCH<sub>3</sub>) 114.60 (C-2',6'), 123.54 (CH), 124.68 (CH), 125.48 (CH), 126.58 (CH), 127.83 (C), 129.07 (CH), 129.31 (CH), 130.28 (CH), 130.64 (C-3',5'), 134.00 (C), 140.79 (C), 146.69 (C), 159.85 (C)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 341 [M]<sup>+</sup> (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 6.23 min

<b>C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NOS</b>	Ber.	C 77.39	H 4.43	N 4.10
(341.43)	Gef.	C 76.89	H 4.19	N 3.98

**6-(4-Chlorphenyl)[1]benzothieno[2,3-*c*][1,5]benzothiazepin (17a)**



Darstellung wie **17a** mit 0.35 g (0.9 mmol) **13a**.

Ausbeute: 0.032 g (9 %)

Orange-rote Kristalle, Schmb. 184°-186 °C

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1587 (C=N), 1526 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 263 nm (4.50), 338 (3.77), 457 (3.78)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 6.96 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 2-H), 7.04 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 4-H), 7.13 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 10-H), 7.24 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 8-H), 7.48-7.58 (m, 2',6'-H, 3-H, 9-H, 11-H), 7.62 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 3', 5'-H), 8.41 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 8 Hz; 1-H)

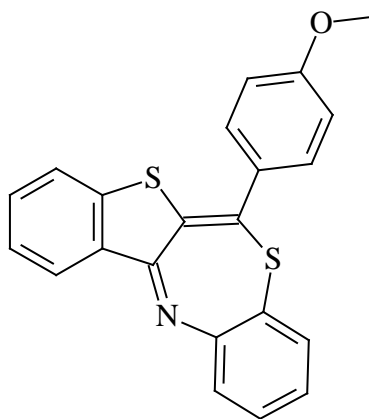


**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 377 [M]<sup>+</sup> (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 6.64 min

<b>C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>CINS<sub>2</sub></b>	Ber.	C 66.74	H 3.20	N 3.71	S 16.97
(377.94)	Gef.	C 66.26	H 3.34	N 3.70	S 15.56

**6-(4-Methoxyphenyl)[1]benzothieno[2,3-c][1,5]benzothiazepin (17b)**



0.76 g (2 mmol) **13b** werden in 60 ml Toluol gelöst. Man gibt 0.18 g aktivierten Braunstein dazu und erhitzt 3 h am Rückfluss. Man lässt auf RT abkühlen und filtriert den Niederschlag ab. Das Toluol wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit 10 ml Me<sub>2</sub>CO versetzt. Man lässt über Nacht stehen, filtriert und wäscht mit Me<sub>2</sub>CO.

Ausbeute: 0.091 g (12 %)

Rote Kristalle, Schmb. 133-136 °C

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1586 (C=N), 1526 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 247 nm (4.36), 272 (4.42), 343 (4.06), 441 (4.00)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 3.83 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 6.93 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 4-H), 7.02 (dt, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 2-H), 7.08 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 7 Hz, 3',5'-H), 7.11 (dt, 1H, J = 2 Hz, J = 7 Hz, 10-H), 7.21 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 8-H), 7.41 (dd, 2 H, J = 2

Hz,  $J = 8$  Hz, 2',6'-H), 7.48 (dt, 1H,  $J = 1$  Hz,  $J = 8$  Hz, 9-H), 7.50 (dd, 1H,  $J = 1$  Hz,  $J = 8$  Hz, 11-H), 7.56 (dt, 1H,  $J = 1$  Hz,  $J = 7$  Hz, 3-H), 8.41 (dd, 1H,  $J = 1$  Hz,  $J = 8$  Hz, 1-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ) + DEPT :  $\delta$  (ppm) = 55.30 (OCH<sub>3</sub>), 114.60 (C), 114.71 (C-3',5'), 114.97 (CH), 123.67 (CH), 124.92 (C), 125.68 (CH), 126.91 (C), 127.29 (CH), 127.44 (CH), 128.02 (C), 128.14 (CH), 128.71 (CH), 129.98 (C-2',6'), 132.98 (CH), 134.02 (C), 140.81 (C), 150.29 (C), 160.16 (C=N)

MS (EI):  $m/z$  (%) = 373 [M]<sup>+</sup> (100)

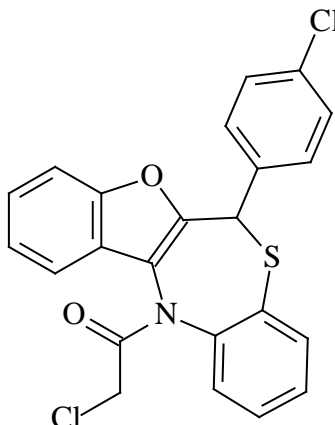
HPLC:  $t_s = 6.03$  min

<b>C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NOS<sub>2</sub></b>	Ber.	C 70.75	H 4.05	N 3.75	S 17.17
(373.5)	Gef.	C 68.32	H 4.07	N 4.03	S 15.67

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der acylierten Benzothiazepine (AAV 5)

5 mmol **12** bzw. **13** werden in 50 ml Toluol gelöst. Man gibt über einen Tropftrichter 0.62 g (5.5 mmol) Chloracetylchlorid dazu und erhitzt unter N<sub>2</sub> bis zum Ende der HCl-Entwicklung. Nach Abkühlen auf RT wird das Toluol i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert.

**(E)-12-(Chloracetyl)-6-(4-chlorphenyl)-6,12-dihydro[1]benzofuro[2,3-c][1,5]-benzothiazepin (18a)**



Darstellung nach AAV 5 mit 2.00 g (5.5 mmol) **13a**.

Ausbeute: 1.34 g (56 %)

Gelbliche Kristalle, Schmb. 185-187 °C (EtOH)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1681 (C=O), 1625 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 239 nm (4.24), 241 (4.25), 257 (4.18), 277 (3.97), 285 (3.97)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = Diastereomer A und B (2 : 1): 4.10 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. B), 4.15 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. A), 4.50 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. B), 4.56 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. A), 5.88 (s, 1H, 6-H, Diast. B), 5.97 (s, 1H, 6-H, Diast. A), 6.51 (d, 1H, J = 9 Hz, 2 Ar-H), 7.16 – 7.94 (m, 10 Ar-H)

**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 42.91 (CH<sub>2</sub>), 44.14 (CH), 111.25 (C), 120.86 (CH), 122.93 (CH), 124.33 (C), 125.14 (CH), 128.24 (C-2',6'), 128.58 (C-3',5'), 129.09 (CH), 129.80 (CH), 130.52 (CH), 131.35 (CH), 132.00 (C), 133.30 (C), 137.34 (CH), 138.67 (C), 146.04 (C), 146.47 (C), 151.65 (C), 164.90 (C=O Diast. B), 165.41 (C=O Diast. A).

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 439 [M]<sup>+</sup> (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 3.01, 3.29 min

<b>C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</b>	Ber.	C 62.73	H 3.43	N 2.94	S 7.28
(440.43)	Gef.	C 62.91	H 3.39	N 3.39	S 7.25

## Kristalldaten und Strukturanpassung.

Empirische Formel	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S	
Formelgewicht	440.32	
Temperatur	133(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallgitter	Monoklinisch	
Raumgruppe	C2/c	
Elementarzelle	a = 36.317(3) Å	α = 90°
	b = 5.8207(4) Å	β = 93.930(4)°
	c = 18.8385(16) Å	γ = 90°
Volumen	3973.0(5) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Dichte (berechnet)	1.472 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.452 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1808	
Kristallgröße	0.45 x 0.25 x 0.10 mm <sup>3</sup>	
θ Größe für die Datensammlung	1.12 to 28.28°	
Limitierende Indizes	-47<=h<=48, -7<=k<=7, -25<=l<=25	
Gesammelte Reflektionen	25083	
Unabhängige Reflektionen	4931 [R(int) = 0.1035]	
Completeness to theta = 28.25°	100.0 %	
Absorptionskorrektur	Keine	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Daten/Einschränkungen/ Parameter	4931 / 0 / 262	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.027	
Final R Indizes [I>2σ(I)]	R1 = 0.0486, wR2 = 0.1216	
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0785, wR2 = 0.1360	
Größte Differenz zwischen Maximum und Minimum	1.098 and -1.038 e.Å <sup>-3</sup>	

Atomkoordinaten ( x 10<sup>4</sup>) und äquivalente isotropic Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U<sub>ij</sub> Tensors.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	5974.4(7)	8831(4)	5075.2(11)	27.0(5)
C(2)	6157.0(8)	10414(4)	4675.6(12)	32.8(6)
C(3)	6534.1(8)	10231(5)	4585.4(13)	34.6(6)
C(4)	6745.1(8)	8451(5)	4890.2(12)	31.4(6)
C(4A)	6559.4(7)	6928(4)	5299.8(11)	24.3(5)

---

O(5)	6721.3(4)	5150(3)	5696.2(8)	25.2(4)
C(5A)	6440.4(6)	4136(4)	6045.6(11)	22.3(5)
C(6)	6565.1(6)	2287(4)	6550.8(11)	22.4(5)
S(7)	6170.8(2)	641.8(9)	6845.0(3)	23.6(2)
C(7A)	5948.6(6)	2814(4)	7312.1(11)	20.7(5)
C(8)	5952.0(6)	2769(4)	8052.2(11)	23.5(5)
C(9)	5778.3(7)	4488(4)	8414.1(12)	28.3(5)
C(10)	5607.1(7)	6290(4)	8042.4(12)	28.3(5)
C(11)	5602.5(6)	6371(4)	7305.1(12)	24.4(5)
C(11A)	5768.7(6)	4624(4)	6941.0(11)	20.2(4)
N(12)	5772.5(5)	4708(3)	6174.9(9)	21.8(4)
C(12A)	6115.3(6)	5205(4)	5884.6(11)	20.2(4)
C(12B)	6184.3(6)	7046(4)	5397.2(11)	22.1(5)
C(13)	5478.2(7)	4134(4)	5716.5(12)	25.4(5)
O(13)	5499.5(5)	4099(3)	5073.2(8)	31.4(4)
C(14)	5117.7(7)	3548(5)	6035.3(13)	33.7(6)
Cl(1)	5052.1(3)	541.2(17)	6017.5(9)	99.5(5)
C(1')	6800.9(6)	3179(4)	7187.0(12)	22.4(5)
C(2')	7073.1(7)	1802(4)	7522.2(13)	28.5(5)
C(3')	7275.2(7)	2536(5)	8134.0(13)	33.1(6)
C(4')	7204.5(7)	4694(5)	8401.3(13)	32.6(6)
C(5')	6939.9(7)	6096(4)	8077.3(12)	28.2(5)
C(6')	6739.3(6)	5346(4)	7469.6(12)	23.8(5)
Cl(2)	7460.7(2)	5707.2(15)	9154.7(4)	50.5(2)

---

## Bindungslängen in Å

---

C(1)-C(2)	1.387(3)	C(6)-C(1')	1.516(3)
C(1)-C(12B)	1.402(3)	C(6)-S(7)	1.839(2)
C(2)-C(3)	1.396(4)	S(7)-C(7A)	1.767(2)
C(3)-C(4)	1.389(4)	C(7A)-C(8)	1.394(3)
C(4)-C(4A)	1.381(3)	C(7A)-C(11A)	1.401(3)
C(4A)-O(5)	1.384(3)	C(8)-C(9)	1.387(3)
C(4A)-C(12B)	1.389(3)	C(9)-C(10)	1.385(4)
O(5)-C(5A)	1.384(3)	C(10)-C(11)	1.389(3)
C(5A)-C(12A)	1.351(3)	C(11)-C(11A)	1.388(3)
C(5A)-C(6)	1.486(3)	C(11A)-N(12)	1.445(3)

N(12)-C(13)	1.368(3)	C(1')-C(6')	1.393(3)
N(12)-C(12A)	1.423(3)	C(2')-C(3')	1.391(4)
C(12A)-C(12B)	1.444(3)	C(3')-C(4')	1.384(4)
C(13)-O(13)	1.220(3)	C(4')-C(5')	1.372(4)
C(13)-C(14)	1.516(3)	C(4')-Cl(2)	1.746(3)
C(14)-Cl(1)	1.766(3)	C(5')-C(6')	1.385(3)
C(1')-C(2')	1.390(3)		
C(2)-C(1)-C(12B)	117.5(2)	C(7A)-C(11A)-N(12)	119.19(19)
C(1)-C(2)-C(3)	121.7(2)	C(13)-N(12)-C(12A)	118.22(18)
C(4)-C(3)-C(2)	121.7(2)	C(13)-N(12)-C(11A)	124.15(19)
C(4A)-C(4)-C(3)	115.6(2)	C(12A)-N(12)-C(11A)	117.34(18)
C(4)-C(4A)-O(5)	125.1(2)	C(5A)-C(12A)-N(12)	126.4(2)
C(4)-C(4A)-C(12B)	124.3(2)	C(5A)-C(12A)-C(12B)	107.3(2)
O(5)-C(4A)-C(12B)	110.50(19)	N(12)-C(12A)-C(12B)	126.1(2)
C(5A)-O(5)-C(4A)	106.01(18)	C(4A)-C(12B)-C(1)	119.3(2)
C(12A)-C(5A)-O(5)	111.00(19)	C(4A)-C(12B)-C(12A)	105.2(2)
C(12A)-C(5A)-C(6)	134.5(2)	C(1)-C(12B)-C(12A)	135.4(2)
O(5)-C(5A)-C(6)	114.27(19)	O(13)-C(13)-N(12)	122.1(2)
C(5A)-C(6)-C(1')	112.90(19)	O(13)-C(13)-C(14)	120.3(2)
C(5A)-C(6)-S(7)	111.13(16)	N(12)-C(13)-C(14)	117.60(19)
C(1')-C(6)-S(7)	110.45(15)	C(13)-C(14)-Cl(1)	109.53(19)
C(7A)-S(7)-C(6)	99.72(10)	C(2')-C(1')-C(6')	118.4(2)
C(8)-C(7A)-C(11A)	119.0(2)	C(2')-C(1')-C(6)	120.5(2)
C(8)-C(7A)-S(7)	120.76(17)	C(6')-C(1')-C(6)	121.0(2)
C(11A)-C(7A)-S(7)	120.19(16)	C(1')-C(2')-C(3')	121.2(2)
C(9)-C(8)-C(7A)	120.3(2)	C(4')-C(3')-C(2')	118.7(2)
C(10)-C(9)-C(8)	120.1(2)	C(5')-C(4')-C(3')	121.3(2)
C(9)-C(10)-C(11)	120.4(2)	C(5')-C(4')-Cl(2)	118.6(2)
C(11A)-C(11)-C(10)	119.6(2)	C(3')-C(4')-Cl(2)	120.0(2)
C(11)-C(11A)-C(7A)	120.5(2)	C(4')-C(5')-C(6')	119.6(2)
C(11)-C(11A)-N(12)	120.22(19)	C(5')-C(6')-C(1')	120.8(2)

## Bindungswinkel in °

C(12B)-C(1)-C(2)-C(3)	1.0(3)	C(2)-C(3)-C(4)-C(4A)	-1.6(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.1(4)	C(3)-C(4)-C(4A)-O(5)	-174.5(2)

C(3)-C(4)-C(4A)-C(12B)	2.2(3)	O(5)-C(4A)-C(12B)-C(12A)	-0.2(2)
C(4)-C(4A)-O(5)-C(5A)	177.3(2)	C(2)-C(1)-C(12B)-C(4A)	-0.5(3)
C(12B)-C(4A)-O(5)-C(5A)	0.2(2)	C(2)-C(1)-C(12B)-C(12A)	174.3(2)
C(4A)-O(5)-C(5A)-C(12A)	-0.1(2)	C(5A)-C(12A)-C(12B)-C(4A)	0.1(2)
C(4A)-O(5)-C(5A)-C(6)	-175.22(18)	N(12)-C(12A)-C(12B)-C(4A)	176.5(2)
C(12A)-C(5A)-C(6)-C(1')	-106.3(3)	C(5A)-C(12A)-C(12B)-C(1)	-175.2(2)
O(5)-C(5A)-C(6)-C(1')	67.2(2)	N(12)-C(12A)-C(12B)-C(1)	1.2(4)
C(12A)-C(5A)-C(6)-S(7)	18.4(3)	C(12A)-N(12)-C(13)-O(13)	-2.0(3)
O(5)-C(5A)-C(6)-S(7)	-168.03(15)	C(11A)-N(12)-C(13)-O(13)	-175.6(2)
C(5A)-C(6)-S(7)-C(7A)	-64.93(16)	C(12A)-N(12)-C(13)-C(14)	178.4(2)
C(1')-C(6)-S(7)-C(7A)	61.18(17)	C(11A)-N(12)-C(13)-C(14)	4.8(3)
C(6)-S(7)-C(7A)-C(8)	-108.7(2)	O(13)-C(13)-C(14)-Cl(1)	76.7(3)
C(6)-S(7)-C(7A)-C(11A)	70.8(2)	N(12)-C(13)-C(14)-Cl(1)	-103.7(2)
C(11A)-C(7A)-C(8)-C(9)	0.2(3)	C(5A)-C(6)-C(1')-C(2')	-149.9(2)
S(7)-C(7A)-C(8)-C(9)	179.69(18)	S(7)-C(6)-C(1')-C(2')	85.0(2)
C(7A)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.4(4)	C(5A)-C(6)-C(1')-C(6')	33.2(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	1.1(4)	S(7)-C(6)-C(1')-C(6')	-92.0(2)
C(9)-C(10)-C(11)-C(11A)	0.4(4)	C(6')-C(1')-C(2')-C(3')	1.3(3)
C(10)-C(11)-C(11A)-C(7A)	-1.6(4)	C(6)-C(1')-C(2')-C(3')	-175.7(2)
C(10)-C(11)-C(11A)-N(12)	-178.8(2)	C(1')-C(2')-C(3')-C(4')	-1.0(4)
C(8)-C(7A)-C(11A)-C(11)	1.3(3)	C(2')-C(3')-C(4')-C(5')	0.3(4)
S(7)-C(7A)-C(11A)-C(11)	-178.17(18)	C(2')-C(3')-C(4')-Cl(2)	-178.31(19)
C(8)-C(7A)-C(11A)-N(12)	178.5(2)	C(3')-C(4')-C(5')-C(6')	-0.1(4)
S(7)-C(7A)-C(11A)-N(12)	-1.0(3)	Cl(2)-C(4')-C(5')-C(6')	178.54(18)
C(11)-C(11A)-N(12)-C(13)	-78.8(3)	C(4')-C(5')-C(6')-C(1')	0.5(4)
C(7A)-C(11A)-N(12)-C(13)	104.0(3)	C(2')-C(1')-C(6')-C(5')	-1.1(3)
C(11)-C(11A)-N(12)-C(12A)	107.5(2)	C(6)-C(1')-C(6')-C(5')	175.9(2)
C(7A)-C(11A)-N(12)-C(12A)	-69.7(3)		
O(5)-C(5A)-C(12A)-N(12)	-176.37(19)		
C(6)-C(5A)-C(12A)-N(12)	-2.6(4)		
O(5)-C(5A)-C(12A)-C(12B)	0.0(2)		
C(6)-C(5A)-C(12A)-C(12B)	173.7(2)		
C(13)-N(12)-C(12A)-C(5A)	-122.5(2)		
C(11A)-N(12)-C(12A)-C(5A)	51.5(3)		
C(13)-N(12)-C(12A)-C(12B)	61.7(3)		
C(11A)-N(12)-C(12A)-C(12B)	-124.2(2)		
C(4)-C(4A)-C(12B)-C(1)	-1.1(3)		
O(5)-C(4A)-C(12B)-C(1)	176.00(18)		
C(4)-C(4A)-C(12B)-C(12A)	-177.3(2)		

Wasserstoffbrücken in Å and °

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(14)-H(14A)...O(13)#1	0.99	2.28	3.259(3)	168.1
C(6')-H(6')...S(7)#2	0.95	2.95	3.849(2)	158.0
C(11)-H(11)...Cl(1)#2	0.95	2.96	3.887(3)	165.4
C(9)-H(9)...O(13)#3	0.95	2.60	3.450(3)	148.4

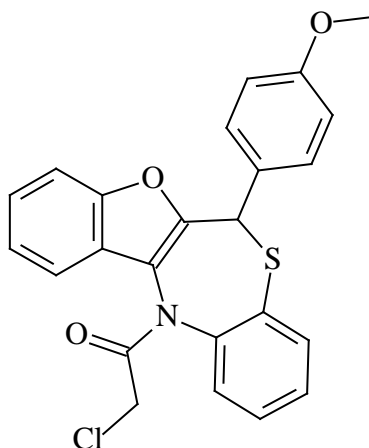
Benutzte Symmetrietransformationen für die Generierung äquivalenter Atome

#1 -x+1,-y+1,-z+1

#2 x,y+1,z

#3 x,-y+1,z+1/2

**(E)-12-(Chloracetyl)-6-(4-methoxyphenyl)-6,12-dihydro[1]benzofuro[2,3-c][1,5]-benzothiazepin (18b)**

Darstellung nach AAV 5 mit 0.55 g **12b**.

Ausbeute: 0.127 g (19 %)

Farblose Kristalle, Schmp. 162 °C (EtOH)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1688 (C=O), 1608 (C=C)



**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 240 nm (4.30), 241 (4.30), 252 (4.27), 278 (4.09), 285 (4.01)

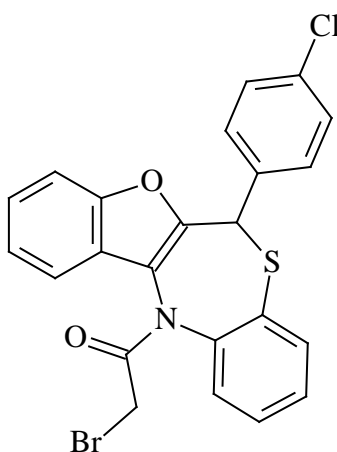
**$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):**  $\delta$  (ppm) = Diastereomer A und B (1 : 1): 3,65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, Diast. B), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, Diast. A), 4.08 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. B), 4.14 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. A), 4.49 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. B), 4.55 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. A), 5.77 (s, 1H, 6-H, Diast. B), 5.85 (s, 1H, 6-H, Diast. A), 6.43 (d, 1H, J = 9 Hz, Ar-H), 6.68 (d, 1H, J = 9 Hz, Ar-H), 6.98 (dt, 1H, J = 2 Hz, J = 9 Hz, Ar-H), 7.17 (dd, 1H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, Ar-H), 7.28 – 8.02 (m, 8 Ar-H)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 435  $[\text{M}]^+$  (87), 358 (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 5.39 min

<b>C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>S</b>	Ber.	C 66.13	H 4.16	N 3.21	S 7.36
(435.93)	Gef.	C 65.95	H 4.22	N 3.27	S 7.34

**(E)-12-(Bromacetyl)-6-(4-chlorphenyl)-6,12-dihydro[1]benzofuro[2,3-c][1,5]benzothiazepin (18c)**



0.54 g (1.5 mmol) **13a** werden in 30 ml Toluol gelöst. Dann gibt man 0.31 g (1.5 mmol) Bromoacetylbromid dazu und erhitzt 1 h am Rückfluss unter N<sub>2</sub>. Nach Abkühlen auf RT wird das Toluol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.35 g (49 %)

Farblose Kristalle, Schmb. 203-205 °C (EtOH)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1675 (C=O), 1628 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 240 nm (4.31), 257 (4.23), 278 (3.97), 285 (3.96)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin) :**  $\delta$  (ppm) = Diastereomer A und B (3 : 2): 5.70 (s, 1H, 6-H, Diast. B), 5.89 (s, 1H, 6-H, Diast. A), 6.01 (d, 1H, J = 16 Hz, CHH), 6.08 (d, 1H, J = 16 Hz, CHH), 6.58 (d, 2H, 2',6'-H), 7.02 – 8.00 (m, 6 Ar-H), 9.15 (d, 1H, J = 8 Hz, Ar-H), 9.62 (d, 1H, J = 8 Hz, Ar-H)

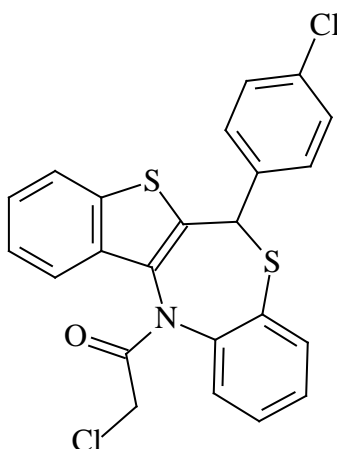
**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 62.73 (CH<sub>2</sub>), 111.30 (CH), 123.77 (CH), 125.52 (CH), 125.76 (CH), 128.76 (C), 129.18 (C-2',6'), 129.47 (C-3',5'), 129.61 (C), 130.61 (CH), 131.01 (C), 131.70 (CH), 133.38 (C), 135.81 (CH), 136.57 (CH), 137.85 (CH), 139.04 (C), 146.44 (C), 146.58 (C), 152.83 (C), 165.15 (C)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 484 [M]<sup>++</sup> (24), 404 (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 5.36, 3.79 min

<b>C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>BrClNO<sub>2</sub>S</b>	Ber.	C 56.98	H 3.12	N 2.89	S 6.61	Br 16.48
(484.79)	Gef.	C 56.97	H 3.15	N 3.01	S 6.47	Br 15.32

**(Z)-12-(Chloracetyl)-6-(4-chlorphenyl)-6,12-dihydro[1]benzothieno[2,3-c][1,5]benzothiazepin (19a)**



Darstellung nach AAV 5 mit 1.27 g (3.4 mmol) **13a**.

Ausbeute: 0.68 g (45 %)

Farblose Kristalle, Schmb. 187-190 °C (EtOH)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1682 (C=O), 1570 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 240 nm (4.28), 256 (4.17), 278 (4.00), 285 (3.92)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = Diastereomer A und B (1 : 1): 4.03 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. B), 4.06 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. A), 4.48 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. B), 4.55 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. A), 6.02 (s, 1H, 6-H Diast. B), 6.10 (s, 1H, 6-H, Diast. A), 7.19 – 8.10 (m, 12 Ar-H)

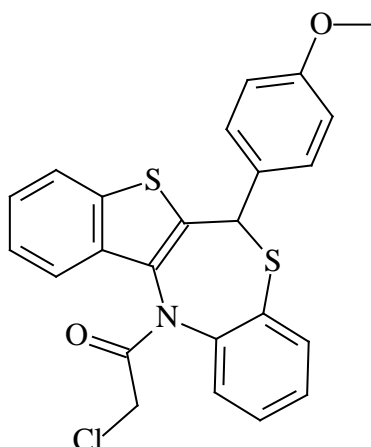
**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 43.00 (CH<sub>2</sub>), 122.37 (CH), 122.48 (C), 124.67 (CH), 125.47 (C), 128.10 (C), 128.30 (CH), 128.52 (CH), 128.77 (CH), 128.97 (C-2',6'), 130.26 (CH), 130.35 (C-3',5'), 130.58 (C), 130.96 (CH), 133.22 (C), 133.54 (CH), 134.29 (C), 135.10 (CH), 136.47 (CH), 139.14 (C), 145.38 (C), 165.41 (C), 173.48 (C)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 455 [M]<sup>+</sup> (41), 378 (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 5.49 min

<b>C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>S</b>	Ber.	C 60.53	H 3.31	N 3.07	S 7.36
(435.93)	Gef.	C 62.02	H 3.73	N 3.17	S 7.34

**(Z)-12-(Chloracetyl)-6-(4-methoxyphenyl)-6,12-dihydro[1]benzothieno[2,3-c][1,5]benzothiazepin (19b)**



Darstellung nach AAV 5 mit 0.27 g (7.1 mmol) **13b**.

Ausbeute: 0.11 g (34 %)

Gelbliche Kristalle, Schmp. 162 °C (EtOH)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1681 (C=O), 1606 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 240 nm (4.28), 256 (4.17), 278 (4.00), 285 (3.92)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):**  $\delta$  (ppm) = Diastereomer A und B (1 : 1): 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, Diast. A), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, Diast. B), 4.04 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. A), 4.05 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. B), 4.50 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Diast. B), 4.54 (d, 1H, J = 14 Hz, CHH, Rot. A), 5.90 (s, 1H, 6-H, Diast. A), 6.03 (s, 1H, 6-H; Diast. B), 6.64 (d, 1H, Ar-H), 6.72 (d, 1H, Ar-H), 6.97 (d, 2H, J = 9 Hz, 3',5'-H), 7.16 - 8.08 (m, 8 Ar-H)

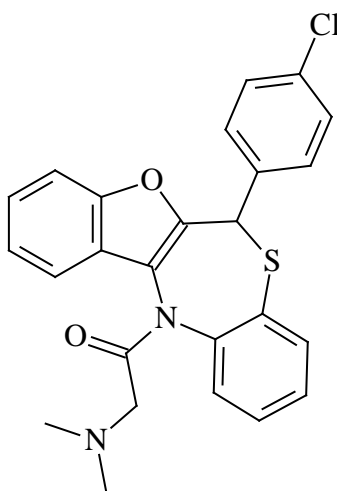
**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT :**  $\delta$  (ppm) = 42.94 (CH<sub>2</sub>), 47.99 (CH), 55.12 (OCH<sub>3</sub>), 113.48 (CH), 114.22 (C-3',5'), 114.28 (C), 122.39 (CH), 124.55 (CH), 125.31 (CH), 128.22 (CH), 128.38 (CH), 129.20 (C), 129.83 (C-2',6'), 130.19 (CH), 132.03 (CH), 132.13 (C), 135.03 (CH), 135.16 (CH), 135.43 (C), 135.57 (C), 145.98 (C), 159.29 (C), 165.87 (C).

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 450 [M]<sup>+</sup> (53), 374 (100)

**HPLC:**  $t_s$  = 2.48 min

<b>C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>S<sub>2</sub></b>	Ber.	C 63.78	H 4.01	N 3.10	S 14.19
(451.99)	Gef.	C 63.81	H 4.05	N 3.38	S 13.98

**(E)-N-[2-(6-(4-Chlorphenyl)[1]benzofuro[2,3-c][1,5]benzothiazepin-12(6H)-yl)-2-oxoethyl]-N,N-dimethylamin (20a)**



2.20 g (5 mmol) **18a** werden in 60 ml Toluol gelöst. Dazu gibt man 5 ml 2 M Dimethylamin-Lösung in THF und rührt 10 h bei RT. Dann wird ½ h am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das LM i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.43 g (19 %)

Fast farblose Kristalle, Schmb. 110-115 °C (EtOH)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1686 (C=O), 1624 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 239 nm (4.25), 258 (4.16), 278 (3.98), 285 (3.90)

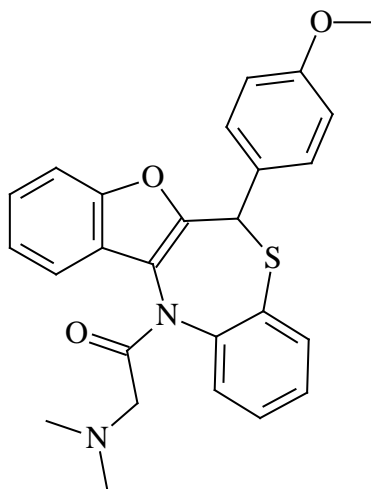
**$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):**  $\delta$  (ppm) = Diastereomer A und B (1 : 1): 2.28 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.96 (d, 1H,  $J = 16$  Hz,  $\text{CHH}$ ), 3.01 (d, 1H,  $J = 16$  Hz,  $\text{CHH}$ ), 5.90 (s, 1H, CH, Diast. B), 6.00 (s, 1H, CH, Diast. A), 6.54 (d, 1H,  $J = 9$  Hz, Ar-H), 7.14 – 7.97 (m, 11 Ar-H)

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 448  $[\text{M}]^+$  (100), 362 (21)

**HPLC:**  $t_s = 10.68$  min

<b><math>\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}</math></b>	Ber.	C 66.88	H 4.71	N 6.24	S 7.14
(448.97)	Gef.	C 63.59	H 4.86	N 6.05	S 6.83

**(*E*)-*N*-[2-(6-(4-Methoxyphenyl)[1]benzofuro[2,3-*c*][1,5]benzothiazepin-12(6*H*)-yl)-2-oxoethyl]-*N,N*-dimethylamin (20b)**



Darstellung wie **20a** mit 0.27 g (0.7 mmol) **17a**

Ausbeute: 0.09 g (28 %)

Fast farblose Kristalle, Schmb. 104-108 °C (EtOH)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1685 (C=O), 1608 (C=C)

**UV (Dioxan):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 241 nm (4.30), 278 (4.06), 285 (3.98)

**<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):** δ (ppm) = Diastereomer A und B (1 : 1): 2.28 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.94 (d, 1H, J = 17 Hz, CHH), 3.00 (d, 1H, J = 17 Hz, CHH), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, Diast. B), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, Diast. A), 5.75 (s, 1H, 6-H, Diast. B), 5.83 (s, 1H, 6-H, Diast. A), 6.41 (d, 1H, J = 9 Hz, Ar-H), 6.67 (d, 1H, J = 9 Hz, Ar-H), 6.96 – 7.93 (m, 12 Ar-H)

**<sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT :** δ (ppm) = 59.54 (CH<sub>2</sub>), 105.70 (C), 110.22 (CH), 113.26 (CH), 114.09 (C-3',5'), 114.89 (CH), 116.07 (C), 116.96 (CH), 117.86 (CH), 119.82 (CH), 120.14 (CH), 121.73 (C), 122.68 (CH), 123.57 (CH), 124.71 (CH), 127.74 (CH), 128.57 (CH), 129.00 (CH), 129.23 (CH), 129.63 (C-2',6'), 130.51 (C), 135.29 (CH), 139.21 (C), 147.23 (C), 148.95 (C), 154.53 (C), 167.91 (C)

**MS (EI):** *m/z* (%) = 444 [M]<sup>++</sup> (100)

**HPLC:** *t<sub>s</sub>* = 7.97 min

<b>C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S</b>	Ber.	C 70.25	H 5.44	N 6.30	S 7.21
(444.55)	Gef.	C 69.67	H 5.55	N 5.90	S 6.70

## 6 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abs.	absolut
Ac	Acetyl
aromat.	aromatisch
Ausb.	Ausbeute
Ber.	Berechnet
BuLi	Butyllithium
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
CIP	<u>C</u> ahn <u>I</u> ngold <u>P</u> relog
conc	konzentriert
D	Dublett
d	Tag
Δ	Erhitzen
δ	Chemische Verschiebung
dc	dünnschichtchromatographisch
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Doppeldublett
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DHBT	Dihydrobenzothiazepin
DHP	Dihydropyridin
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
[D <sub>6</sub> ]DMSO	Hexadeuterodimethylsulfoxid
DPV	Differenz-Puls-Voltammetrie



dt	Dublett vom Triplet
$\epsilon$	molarer Absorptionskoeffizient
EI	Elektronenstoßionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
Fc	flashchromatographisch
g	Gramm
Gef.	Gefunden
GKE	Gesättigte Kalomelektrode
h	Stunde
HCl	Salzsäure
HOAc	Essigsäure
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
$J$	Kopplungskonstante
$^xJ$	Kopplung über x Bindungen
LDA	Lithiumdiisopropylamid
$\text{LiAlH}_4$	Lithiumaluminiumhydrid
Lit. [ ]	Literaturstelle
log	Logarithmus
$m$	meta
m	Multiplet
mc	Multiplet, zentriert

mg	Milligramm
min	Minute
mmol	Millimol
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
$m/z$	Masse pro Ladungseinheit
NaBH <sub>4</sub>	Natriumborhydrid
nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
<i>P</i>	para
Ppm	parts per million
q	Quartett
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RPE	Rotierende Platinelektrode
s	Singulett
s.	siehe
sc	säulenchromatographisch
<i>sec</i>	sekundär
Schmb.	Schmelzbereich
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
<i>tert.</i>	Tertiär
THF	Tetrahydrofuran

$t_m$	Totzeit
$t_s$	Nettoretentionszeit
UV	Ultraviolettspektroskopie
$\lambda_{max}$	Wellenlänge des Absorptionsmaximums

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] L. C. King, G. K. Ostrum. Selective Bromination with Copper(II) Bromide. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3459-3461
- [2] P. Friedländer, J. Neudörfer: Über das Ketocumaran und einige Condensationsproducte desselben. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 1077-1083
- [3] M. Huke, K. Görlitzer. NMR-Spektroskopische Untersuchung von Cumaranonen -(3), Auronen und einigen S-analogen Verbindungen. *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1969**, *302*, 423-434
- [4] T. A. Geissmann, C. D. Heaton. Anthochlor Pigments. IV. The Pigments of *Coreopsis Grandiflora*, Nutt. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 677-683
- [5] W. Feuerstein, St. V. Kostanecki. Synthese des Flavons. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1757-1762
- [6] F. Herstein, St. v. Kostanecki. Über das 4<sup>-</sup>-Methoxybenzalcumaranon. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 318-320
- [7] E. C. Bate-Smith, T. A. Geissmann. *Nature* **1954**, *167*, 688-692
- [8] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh. Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. *Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York*, **1995**, 5. Auflage, 122
- [9] Rajender S. Varma , M. Varma. Alumina-mediated condensation. A Simple synthesis of aurones. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5937-5940
- [10] J. Bosch, T. Roca, J.-L. Catena, C. Farrerons, I. Miquel. A Convergent Route to 5-Arylsulfanyl-6-sulfonamide-3-benzofuranones. *Synthesis* **2000**, 721-725
- [11] Atta-Ur-Rahman, M.I. Choudhary, S. Hayat, A. M. Khan, A. Ahmed. Two New Aurones from Marine Brown Alga *Spatoglossum variabile*. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 105-107
- [12] C. Pascual, J. Meier, W. Simon. Regel zur Abschätzung der chemischen Verschiebung von Protonen an einer Doppelbindung. *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 164-168
- [13] B. A. Brady, J.A. Kennedy, W. I. O'Sullivan. The Configuration of Aurones. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 359-362
- [14] J.S. Hastings, H.G. Heller. The Stereochemistry of Aurones [2-Substituted Benzylidene-benzofuran-3(2H)-ones]. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1972**, 2128-2131
- [15] J. Feeney, A. Ledwith, L. H. Sutcliffe. The Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Some Vinyl Ethers. *J. Chem. Soc.* **1962**, 2021-2023
- [16] T. J. King, J. S. Hastings, H. G. Heller. X-Ray Analysis of (Z)-2-p-Methoxyphenyl-

- methylenbenzofuran-3(2H)one. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1455-1457
- [17] A. Pelter, R. S. Ward, H. G. Heller. Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of (Z)- and (E)-Aurones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 328-329
- [18] H. M. Chawla, S. K. Sharma. Novel One Pot Convenient Synthesis of 3-Benzylidene-2-phenyl-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran-4-ones. *Heterocycles*, **1987**, Vol. 26, 1527-1532
- [19] L.Reichel,G. Hempel. Synthesen N-substituierter Flavonoide. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 625, 184-193
- [20] Z. Zhang, Y.-W. Dong, G.-W.Wang. Efficient and Clean Aldol Condensation Catalyzed by Sodium Carbonate in Water. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 966-967
- [21] P. Friedländer. Über Schwefelhaltige Analoga der Indigogruppe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1061-1066
- [22] P. Friedländer. Über Thionaphthenderivate und Thioindigo. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 351, 405-412
- [23] P.Friedländer. Über Farbstoffe der Thionaphthenreihe. *Monatsh. Chem.* **1909**, 30, 347-354
- [24] Dissertation K. Görlitzer. Berlin **1968**, 159-161
- [25] L. Somogyi, L. Elimination, Ring-Contraction and Fragmentation Reactions of 1-Thioflavanone-1-Oxides. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1159-1165
- [26] M.Grazia Cabbidu, S. Cabbidu, E. Cadoni, S. De Montis, C. Fattuoni, S. Melis, M. Usai. One-Step Synthesis of Thioaurones. *Synthesis* **2002**, 875-877
- [27] S.B. Awad, N.F. Abdul-Malik. Studies on Benzo[b]thiophen Derivatives, Synthesis and Reactions of 2-p-Substituted Benzoylbenzo[b]thiophen-3(2H)ones. *Aust. J. Chem.*, **1975** 28, 601-605
- [28] C.Mukherjee, S. Kamila, A. De. Studies of Sulfur Heterocycles. Part 4. Synthesis of [1]Benzothieno[3,2-b]pyrans via Tandem Reactions from 2,3-Dihydrobenzo[b]thiophene-3(2H)ones, *Tetrahedron* **2003**, 59, 4767-4774
- [29] M. A. Mostoslavskii, V. A. Ismail'skii. The Absorption Spectra of 3-Keto-2,3-dihydrothionaphthene and its derivatives. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1963**, 33, 727-730
- [30] V. Nair, B. Mathew, K. V. Radhakrishnan, N. P. Rath. Hetero Diels-Alder Reactions of o-Thioquinones with Heterocyclic Dienes. *Synlett* **1999**, 61-62
- [31] Verfahren zur Darstellung zur Darstellung von künstlichem Indigo (BASF). Ger. Offen. DE, 56723 (13.03.1891).

- [32] S. J. Holt, P. W. Sadler. Darstellung der o-Phenylglycincarbonsäure. *Proc. R. Soc. London Ser. A*. **1958**, *148*, 481-491
- [33] D. Vorländer, B. Drescher. Acylderivate der Indoxylsäure und des Indoxyls. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *14*, 1854-1860.
- [34] D. Vorländer, J. Pfeiffer. Über Diacetylintigo. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 325-330
- [35] Verfahren zur Darstellung von Monoacetylintoxyl. *Farbenfabriken vorm. Fr. Bayer Co., Elberfeld*. Ger. Offen. DE, Nr. 10876 (4.3.1899).
- [36] S. J. Holt, A. E. Kellie, D. G. O'Sullivan, P. W. Sadler. Vibrational Frequency Correlations in Heterocyclic Molecules. Part IV. Indoxyl Derivatives. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1217-1223
- [37] A. Levai. Oxazepines and Thiazepines 32. Synthesis of tetracyclic Benzothiazepines. *Sci. Pharm.* **1996**, *64*, 523-530
- [38] K. Görlitzer, M. Wichers, P. G. Jones. Unerwartete Bildung von Spiro[benzofuran-2,2'-[1,4]benzothiazinen] aus Auronen. *Pharmazie* **2001**, *56*, 303-305
- [39] A. Levai, T. Patonay. Reaction of *E*-2-Arylidene-1-indanones, *Z*-Aurones, *Z*-Thioaurones and *Z*-2-Arylidene-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-ones with Diazomethan. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 747-753
- [40] E. Mutschler, G. Geisslinger, Heyo K. Kroemer, M. Schäfer-Korting. Das Herz: Koronare Herzkrankheit. *Arzneimittelwirkungen- Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart **1996**, 465ff.
- [41] W. Forth, P. Henschler, O. Rummel, U. Förstermann, K. Starke. Gefäßwirksame Pharmaka mit Angriff an Ionenkanälen/Calciumkanalblocker. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* **2001**, 8. Auflage, Urban und Fischer, München, Jena, 496
- [42] J. Moser. Calciumkanalblocker Amlodipin: Multipler Gefäßschutz als Zusatzeffekt. *Universimed.com/Innere Medizin* **2002**
- [43] W. Boden, W. von Gilst, R. G. Scheldewaert. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **2000**, *355*, 1751-1756
- [44] Neues im NRF. *Pharmaz. Ztg.* **2003**, *148*, 30
- [45] J. Krapcho, E. R. Spitzmiller, C. F. Turk. Substituted 2,3-Dihydro-1,5-Benzothiazepin-4(5*H*)-ones and 3,4-Dihydro-2-phenyl-(2*H*)-1,6-benzothiazocin-5(6*H*)-ones. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 544-546

- [46] J. Krapcho, C. F. Turk. Substituted 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one and Related Compounds. II. A New Class of Antidepressants. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 191-195
- [47] H. Kugita, H. Inoue, M. Ikezaki, M. Konda, S. Takeo. Synthesis of 1,5-Benzothiazepine Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 595-602
- [48] T. Nagao, M. Sato, H. Nakajama, A. Kiyomoto. Studies on a New 1,5-Benzothiazepine Derivative (CRD-401). IV. Coronary Vasodilating Effect and Structure-Activity Relationship. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 92-97
- [49] H. Inoue, M. Konda, T. Hashiyama, H. Otsuka, K. Takahashi, M. Gaino, T. Date, K. Aoe, M. Takeda, S. Murata, H. Narita, T. Nagao. Synthesis of Halogen-Substituted 1,5-Benzothiazepine Derivatives and Their Vasodilating and Hypotensive Activities. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 675-687
- [50] K. Itoh, M. Kori, Y. Inada, K. Nishikawa, Y. Kawamatsu, H. Sugihara. Synthesis and Angiotensin Enzym Inhibitory Activity of 1,5-Benzothiazepine and 1,5-Oxazepine Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1128-1148
- [51] S. Ohno, K. Izumi, K. Mizukoshi, K. Kato, M. Hori. Synthesis of a new potent anti-ulcer and gastric secretory inhibiting agent, (-)-cis-2,3-dihydro-(4-methylpiperazinylmethyl)-2-phenyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one Hydrochloride (BTM-1086), and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1780-1783
- [52] S. Laimer, T. Erker. Synthese eines racemischen, thienoanalogen Diltiazems mit potentieller calciumkanalblockierender Wirkung. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 453-456
- [53] A. Schwartz, P. B. Madan, E. Mohasci, J. P. O'Brien, L. J. Todaro, D. L. Coffen. Enantioselective Synthesis of Calcium Channel Blockers of the Diltiazem Group. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 851-856
- [54] R. Ahmad, M. Zia-ul-haq, S. Hameed, H. Akhtar, H. Duddeck. An Unexpected Synthesis of Novel Oxygen-Bridged 1,5-Benzothiazepine Derivatives and their Reductive Five-Membered-Ring Opening. *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 393-400.
- [55] J. Narita, M. Gaino, T. Suzuki, H. Kurosawa, H. Inoue, T. Nagao. Synthesis and Pharmacological Properties of Azido Derivatives of 1,5-Benzothiazepine Calcium Antagonist. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 407-410
- [56] K. Kikkawa, S. Murata, T. Nagao. Calcium Antagonistic and Spasmolytic Activities of a New 1,5-Benzothiazepine Derivative in Isolated Canine and Monkey Arteries. *Arzneim.-Forsch.* **1988**, *38*, 526-531
- [57] C. P. Umesh, B. S. Gaur, V. Kumar. Syntheses of Some 2,3-Dihydro-2-hydroxy-1,5-

- benzothiazepines. *J. Indian Chem. Soc.* **1986**, 63, 680
- [58] A. Ben-Alloum, S. Bakas, M. Soufiaoui. Nouvelle Voie de Synthèse des 2-Arylbenzothiazoles. Transfert d'Electrones Active par Micro-ondes. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6395-6396
- [59] C. Mordant, C. Cano de Andrade, R. Touati, V. Ratovelomanana-Vidal, B. B. Hassine, J.-P. Genet. Stereoselektive Synthesis of Diltiazem via Dynamic Kinetic Resolution. *Synthesis* **2003**, 2405-2409
- [60] J. A. Fatiadi. Active manganese dioxide oxidation in organic chemistry. Part I. *Synthesis* **1976**, 65-104
- [61] J. A. Fatiadi. Active manganese dioxide oxidation in organic chemistry. Part II. *Synthesis* **1976**, 133-167
- [62] J. A. Fatiadi. The oxidation of organic compounds by active manganese dioxide. *Org. Synth. Oxid. Met. Compd.* **1976**, 119-260
- [63] Sung S. Kim, K. Nehru, Sang S. Kim, D. W. Kim, H. C. Jung. A Mild and Highly Efficient Oxidation of Sulfides to Sulfoxides with Periodic Acid Catalyzed by FeCl<sub>3</sub>. *Synthesis* **2002**, 2484-2486
- [64] W. Schindler, F. Häfliger. Über Derivate des Iminodibenzyls. *Helv. Chim. Acta* **1954**, 535-537
- [65] N. W. Gilman, P. Rosen, J. V. Earley, C. M. Cook, J. F. Blount, L. J. Todaro. Atropisomers of 1,4-Benzodiazepines. 2. Synthesis and Resolution of Imidazo[1,5-a][1,4] Benzodiazepines. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3285-3298
- [66] J. A. Barth. *Organikum*. **1996**. 20. Auflage, 535-537
- [67] Dissertation H. Meyer, Braunschweig **2003**, 66-68
- [68] J. Ludvik, F. Turecek, J. Volke. Electrochemical Oxidation Mechanism of 4-Disubstituted 1,4-Dihydropyridines in Acetonitrile. MS Identification of Products. *J. Electroanal. Chem.* **1985**, 188, 105-109
- [69] J. Ludvik, J. Volke. Investigation of two Radical Intermediates in the Anodic Oxidation of 1,4-Dihydropyridines by Electrochemiluminescence. *J. Electroanal. Chem.* **1986**, 215, 179-190
- [70] J. Ludvik, J. Volke, J. Klima. Electrochemical Oxidation Mechanisms of Different Type 1,4-Dihydropyridine Derivatives in Acetonitrile. *Electrochim. Acta* **1987**, 1063-1071



## Lebenslauf

Name	Martin Wichers
Geburtstag	23. März 1967
Geburtsort	Hildesheim
Eltern	Wolfgang Wichers, Holztechniker Gunthild Wichers, geb. Parnitzke, Erzieherin
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Schulbildung	1973 – 1977 Grundschule Hildesheim 1977 - 1986 Gymnasium Josephinum Hildesheim
Allgemeine Hochschulreife	6. Juni 1986
Wehrdienst	01. Oktober 1990 – 30. September 1991 (Panzergrenadier- Bataillon 22 in Braunschweig)
Beruflicher Werdegang	01. August 1986 - 30. Juni 1989 Ausbildung zum Chemie- laboranten bei der Petrofer GmbH in Hildesheim
Pharmaziestudium	SS 92 bis SS 97 an der Technischen Universität Carolo- Wilhelmina zu Braunschweig
Famulatur	Mitte September bis Mitte Oktober 1992 Andreas-Apothe- ke in Hildesheim, Mitte Februar bis Mitte März 1997
Pharmaziepraktikum	01. Dezember 1997 bis 30. Mai 1998 in der Nordhoff- Apotheke in Wolfsburg, 01. Juni bis 30. November 1998 Bei der Hoffmann-La-Roche GmbH in Grenzach-Wyhlen
Pharmazeutische Prüfung	15. Dezember 1998
Approbation als Apotheker	22. Dezember 1998
Berufliche Tätigkeiten	01. Juni 1989 bis 31. März 1990 Chemielaborant bei der Petrofer GmbH & CO KG in Hildesheim 01. Januar 1999 bis 31. März 2004 wissenschaftlicher Mit- arbeiter am Institut für Pharmazeutische Chemie. Betreu- ung des Praktikums Instrumentelle Analytik im 4. Fachse- mester, Durchführung der Seminare und Teilpraktika „Flüssigchromatographie“ sowie „Elektrophorese“.