

Über die Synthese von 5-Phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2(3*H*)-onen

Von

O. Hromatka und D. Binder

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Österreich

(Eingegangen am 22. November 1972)

*Synthesis of 5-Phenyl-1H-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3H)-ones*

The preparation of 5-phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-one (**5**), its alkylation in position 1, its chlorination and nitration in position 7 and the N-oxide formation (in position 4) are described.

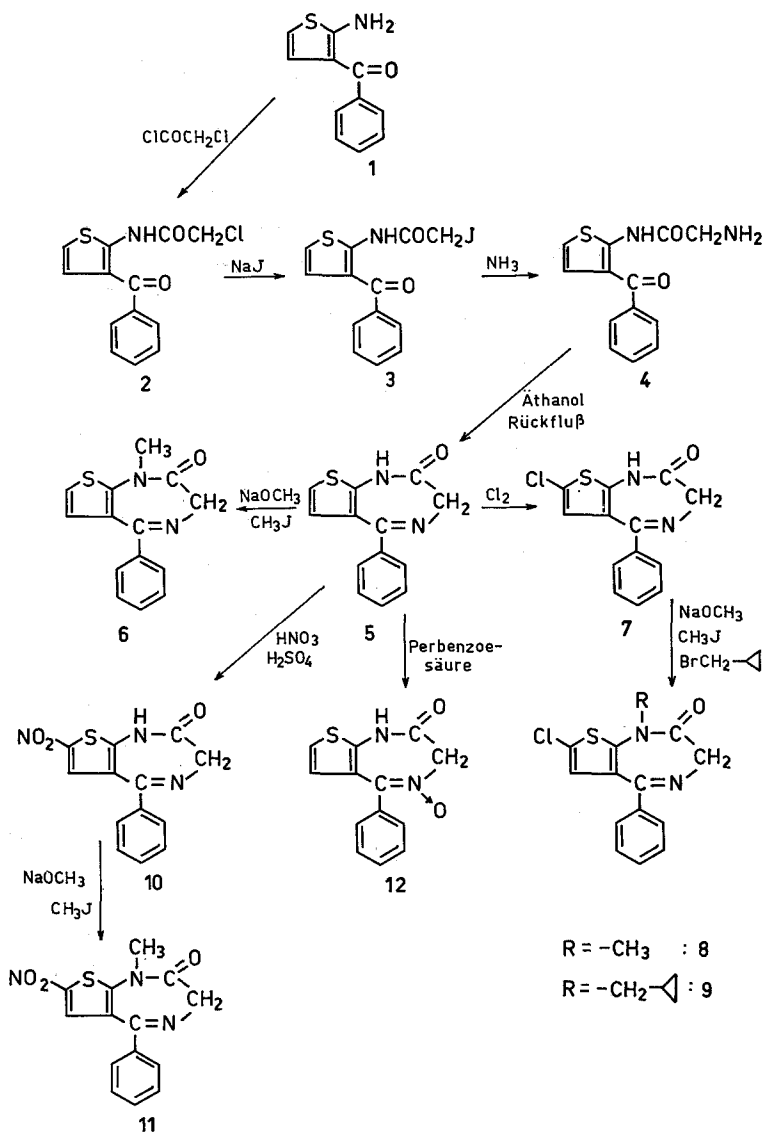
Es wird die Synthese des 5-Phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2(3*H*)-ons (**5**), seine Alkylierung in Stellung 1, seine Chlorierung und Nitrierung in Stellung 7 und die N-Oxid-Bildung (in Stellung 4) beschrieben.

Da die 1,4-Benzodiazepine durch ihre hervorragende Wirkung als Tranquillizer in der chemischen Literatur¹ ausgedehnte Behandlung erfahren haben, sollten auch die Thieno-1,4-diazepine von Interesse sein. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Thieno[2,3-*e*]1,4-diazepine herzustellen.

Das als Ausgangsmaterial benötigte **1** wurde nach einer allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Synthese von in Stellung 3 substituierten 2-Aminothiophenen von *Gewald*² hergestellt. Nach Abschluß dieser Arbeit³ wurde uns eine Literaturstelle⁴ bekannt, die für **1** einen Schmp. von 147° angab. Wir fanden ihn bei 154—155°. **1** konnte mit Chloracetylchlorid in absol. Dioxan mit K₂CO₃ als HCl-Fänger in glatter Reaktion zu **2** umgesetzt werden.

Die Ammonolyse von **2** zu **4** mit einem Gemisch CH₂Cl₂/flüss. NH₃ führte nicht zum Erfolg, da einerseits bei —25° kein Chloraustausch in der Chloracetaminogruppe stattfand, andererseits bei Erhöhung der Temp. auf —5° vollständige Entacylierung zu **1** eintrat. Um bei tieferer Temp. arbeiten zu können, verwandelten wir daher **2** mittels *Finckelstein*-Reaktion in **3** und erhielten nun bei —25° **4** in guter Ausbeute neben nur geringer Entacylierung.

Formelschema



4 ließ sich nicht nach den in der Benzodiazepinreihe üblichen Methoden⁵ (Rückflußerhitzen in unpolaren Lösungsmitteln oder Pyridin), sondern nur durch Rückflußerhitzen in einem niederen Alkohol zu 5 ringschließen.

5 ist sowohl in verd. NaOH als auch in verd. HCl löslich. Sein

Natriumsalz ließ sich in *DMF* mit CH_3J in Stellung 1 zu 6 in guter Ausbeute methylieren.

Die Chlorierung von 5 in CHCl_3 mit Pyridin als HCl -Fänger ergab 7.

Das Natriumsalz von 7 ließ sich ebenfalls mit CH_3J bzw. Brommethyleyclopropan in *DMF* in Stellung 1 zu 8 bzw. 9 alkylieren.

Die Nitrierung von 5 in konz. Schwefelsäure bei 0°C ergab Verbindung 10, die ihrerseits wieder in Stellung 1 (zu 11) methyliert werden konnte. Aus 5 konnte schließlich mit Perbenzoesäure das N-Oxid 12 erhalten werden. Das UV-Spektrum dieser Verbindung zeigte die für mit 2 Arylgruppen in Konjugation befindlichen Nitrone charakteristische K-Bande⁶ bei $323\text{ }\mu$.

Experimenteller Teil

3-Benzoyl-2-chloracetylaminothiophen (2)

31,14 g 1 werden in 250 ml absol. Dioxan gelöst, mit 32,0 g gegläutetem K_2CO_3 versetzt und unter Rühren 42,0 ml Chloracetylchlorid zufließen gelassen. Die Lösung erwärmte sich und wurde noch 2 Stdn. gerührt. Dann wurde in 3 l gesätt. Na_2CO_3 -Lösung gegossen und 3 Stdn. der Kristallisation überlassen. Die farblosen Kristalle wurden filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet (42,5 g); Schmp. (aus Äthanol) $150,5\text{--}151^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$. Ber. C 55,82, H 3,60, N 12,67.

Gef. C 55,64, H 3,47, N 12,76.

3-Benzoyl-2-jodacetylaminothiophen (3)

42,5 g 2 wurden in 400 ml Aceton mit 25,8 g NaJ 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde im Vak. eingedampft, mit CH_2Cl_2 und Wasser aufgenommen, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Die farblosen Kristalle (54,4 g) schmolzen (aus Äthanol) bei $142\text{--}144^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{JNO}_2\text{S}$. Ber. C 42,06, H 2,72. Gef. C 42,06, H 2,77.

2-Aminoacetylamino-3-benzoylthiophen (4)

54,4 g 3 wurden mit 600 ml CH_2Cl_2 und 530 ml flüss. NH_3 4 Stdn. unter Rühren rückflußgekocht. Dann wurde im Vak. auf 300 ml eingedampft, mit der dreifachen Menge Äther versetzt und mehrmals mit 0,5*n*- HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßr. Phasen wurden zur Reinigung ausgeäthert und mit NaHCO_3 neutralisiert. Zwischen pH 1 und 3 fällt zunächst das ölige Hydrochlorid aus, das bei weiterer Zugabe von NaHCO_3 in die kristalline freie Base überging; gelbe Nadeln, Schmp. (aus Methanol) $145\text{--}147^\circ\text{C}$, Ausb. 26,7 g.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 59,98, H 4,65, N 10,76.

Gef. C 60,23, H 4,81, N 10,73.

5-Phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on (5)

26,7 g 4 wurden in 800 ml absol. Äthanol 15 Stdn. unter Rückfluß gekocht, mit Aktivkohle weitere 10 Min. gekocht, filtriert und im Vak. eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mit wenig kaltem Äthanol digeriert,

filtriert und noch zweimal mit wenig kaltem Äthanol gewaschen. Ausb. 19,6 g. Aus dem Filtrat konnte noch 1,0 g gewonnen werden; farblose Kristalle, Schmp. (aus Äthylacetat) 203 °C.

$C_{13}H_{10}N_2OS$. Ber. C 64,44, H 4,16, N 11,56.
Gef. C 64,27, H 4,07, N 11,66.

*1-Methyl-5-phenyl-1H-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3H)-on (6)*

3,0 g **5** wurden in 13 ml 1*n*-methanol. NaOCH₃-Lösung gelöst, im Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 20 ml absol. DMF aufgenommen und mit 1,8 g CH₃J versetzt. Die Suspension erwärmte sich leicht, wobei alles in Lösung ging. Nach 2stdg. Stehen wurde im Vak. eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit CH₂Cl₂ mehrmals ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde mit 0,5*n*-NaOH mehrmals ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Versetzen mit etwas Äther. Die farblosen Kristalle (2,15 g) schmolzen (aus Äthanol) bei 136—137,5 °C.

$C_{14}H_{12}N_2OS$. Ber. C 65,60, H 4,72. Gef. C 65,58, H 4,57.

*7-Chlor-5-phenyl-1H-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3H)-on (7)*

7,3 g **5** wurden in 65 ml wasserfr. CHCl₃ und 11 ml Pyridin gelöst, 2,26 g Cl₂ bei 30—35 °C eingeleitet, dann 2 Stdn. stehengelassen. Dann wurde mit 2*n*-HCl mehrmals ausgeschüttelt, die vereinigten wäßr. Phasen mit NaHCO₃ neutralisiert und abgesaugt; Rohausb. 5,0 g. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol schmolzen die farblosen Kristalle bei 250—252 °C (Zers.).

$C_{13}H_9ClN_2OS$. Ber. C 56,42, H 3,28. Gef. C 56,57, H 3,28.

*7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3H)-on (8)*

1,5 g **7** wurden in 5,7 ml 1*n*-methanol. NaOCH₃-Lösung gelöst, im Vak. eingedampft, der Rückstand mit 6 ml absol. DMF aufgenommen und mit 0,37 ml CH₃J versetzt. Nach 2stdg. Stehen bei Raumtemp. wurde im Vak. eingeeengt, mit CH₂Cl₂ und Wasser aufgenommen, die org. Phase mit 0,5*n*-NaOH mehrmals ausgeschüttelt, gewaschen, getrocknet und eingedampft (1,5 g); farblose Kristalle, Schmp. (nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol) 120—122 °C.

$C_{14}H_{11}ClN_2OS$. Ber. C 57,83, H 3,81. Gef. C 57,99, H 3,68.

*7-Chlor-1-cyclopropylmethyl-5-phenyl-1H-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3H)-on (9)*

19,0 g **7** wurden in 71 ml 1*n*-methanol. NaOCH₃-Lösung gelöst und die Lösung im Vak. zur Trockene eingedampft. Der ölige Rückstand wurde mit 100 ml DMF aufgenommen, 8,1 ml Brommethyleyclopropan zugesetzt und 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Dann wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Äther und 2*n*-NaOH aufgenommen, die org. Phase noch zweimal mit 2*n*-NaOH ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte nach Versetzen mit etwas Äthanol; nach Absaugen wurde aus Cyclohexan (mit A-Kohle) umkristallisiert. Ausb. 11,5 g, Schmp. (farblose Kristalle) 95—97 °C.

$C_{17}H_{15}ClN_2OS$. Ber. C 61,72, H 4,57, N 8,47.
Gef. C 61,90, H 4,64, N 8,58.

*7-Nitro-5-phenyl-1H-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3H)-on (10)*

5,25 g **5** wurden unter Rühren bei 0 °C in 25 ml konz. H₂SO₄ eingetragen. Hierauf wurde die Mischung auf -10 °C abgekühlt und während 25 Min. bei dieser Temp. unter Rühren Nitriersäure [1,45 ml HNO₃ (*D* = 1,42) + 2,3 ml konz. H₂SO₄] zugetropft. Nach weiteren 25 Min. Rühren bei 0 bis -5 °C wurde die Reaktionslösung in 400 ml Eiswasser gegossen, wobei ein schwer lösliches Sulfat ausfiel. Beim Neutralisieren mit NaHCO₃ ging das Sulfat in die freie kristalline Base über; nach Umkristallisieren aus Äthanol 4,35 g blaßgelbe Plättchen, Schmp. 266—268 °C (Zers.).

C₁₃H₉N₃O₃S. Ber. C 54,35, H 3,16, N 14,63.

Gef. C 54,23, H 3,15, N 14,53.

*1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1H-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3H)-on (11)*

3,0 g **10** wurden in 11 ml 1*n*-methanol. NaOCH₃-Lösung gelöst, die Lösung im Vak. eingedampft, der Rückstand in 15 ml absol. DMF aufgenommen, mit 0,7 ml CH₃J versetzt und über Nacht stehengelassen. Dann wurde im Vak. eingeeengt, mit Wasser verdünnt und das ausfallende Produkt mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde nun mehrmals mit 0,5*n*-NaOH ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und eingedampft; Rohausb. 2,4 g. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol gelbliche Kristalle, Schmp. 195—196,5 °C.

C₁₄H₁₁N₃O₃S. Ber. C 55,81, H 3,68. Gef. C 55,76, H 3,56.

*2,3-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2-on-4-oxid (12)*

0,5 g **5** wurden in 15 ml CHCl₃ gelöst und mit 23,0 ml einer Lösung von 0,0041 Mol Perbenzoesäure in CHCl₃ versetzt. Nach Stehen über Nacht wurde mit gesätt. NaHCO₃-Lösung mehrmals ausgeschüttelt und auf ein kleines Volumen eingedampft, wobei 0,2 g farblose Kristalle ausfielen; aus Äthanol Schmp. (Zers.) bei 260—263 °C.

C₁₃H₁₀N₂O₂S. Ber. C 60,45, H 3,90. Gef. C 60,46, H 3,70.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt; die Schmelzpunkte wurden nach Kofler bestimmt.

Literatur

- ¹ Zusammenfassung: L. H. Sternbach, Angew. Chem. **83**, 70 (1971).
- ² K. Gewald, Chem. Ber. **98**, 3571 (1965).
- ³ O. Hromatka und D. Binder, Österr. Pat. Anmeldg. A 12016/68-1 vom 10. Dez. 1968.
- ⁴ H. Robba, J. H. Lecomte, H. Cugnon und de Levricourt, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **267**, 697 (1968).
- ⁵ L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy und A. Stempel, J. Org. Chem. **27**, 3788 (1962).
- ⁶ O. Hromatka, M. Knollmüller und D. Binder, Mh. Chem. **99**, 1117 (1968).