

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 636–644 (1980)

## Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 5. Mitt.<sup>1)</sup>

### 5-*o*-Nitrophenyl-substituierte Thieno[2,3-*e*][1,4]diazepine

Dieter Binder\*, Otto Hromatka, Christian R. Noe, Yves A. Bara, Michael Feifel, Georg Habison und Friedrich Leierer

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien

Johannes E. Blum\*\*

Pharmaforschung, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., CH-4002 Basel

Eingegangen am 24. September 1979

---

Synthese und Pharmakologie der Titelverbindungen **9–14** werden beschrieben.

#### **Thiophene as a Structural Element of Physiologically Active Compounds, V: 5-(*o*-Nitrophenyl)thieno[2,3-*e*][1,4]diazepines**

Synthesis and pharmacological properties of the title compounds **9–14** are described.

---

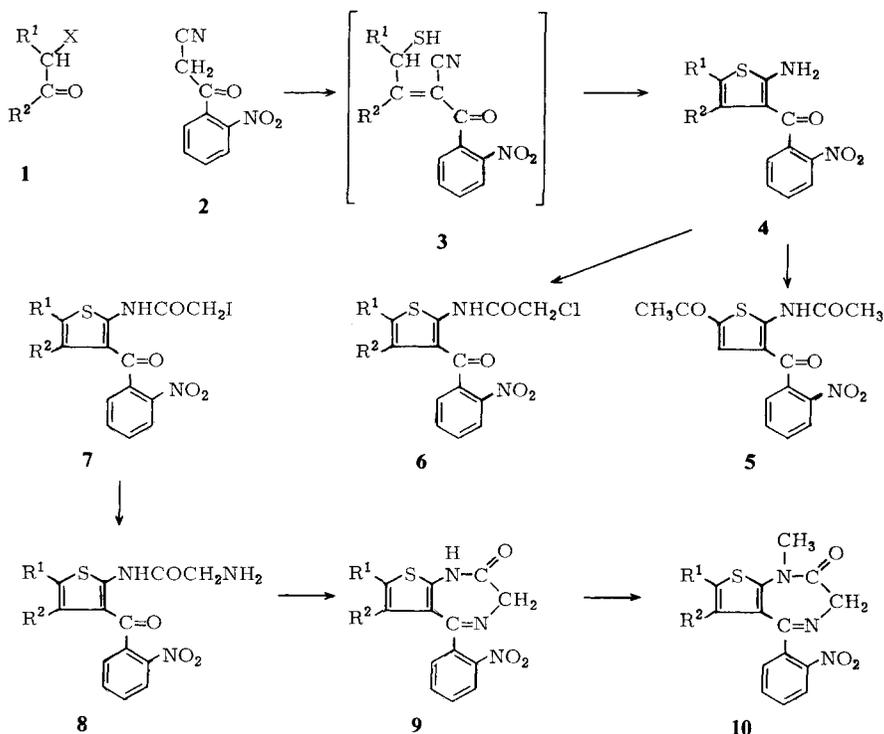
In der vorhergegangenen Mitt.<sup>1)</sup> wurde über Synthese und Pharmakologie *o*-substituierter 5-Phenyl-thieno[2,3-*e*][1,4]diazepine berichtet. Um den Einfluß der Substitution am Thiophenkern auf die pharmakologische Wirkung zu untersuchen, wurde eine Reihe am Thiophenkern verschieden substituierter Derivate synthetisiert, die in der 5-Stellung einen *o*-Nitrophenylrest tragen. Alkylsubstituenten mußten dazu über Thiophensynthesen eingeführt werden, während Acetyl-, Chlor- und Nitrosubstituenten im Zuge der weiteren Synthese durch elektrophile Substitution eingeführt werden konnten. Mit Ausnahme von **4** konnten sämtliche Reaktionsschritte nach den in <sup>1)</sup> angegebenen Arbeitsvorschriften durchgeführt werden.

Der Ringschluß zu **9** wurde im allgemeinen in Isobuttersäure durchgeführt. Für **9a**, bei welchem diese Methode nur in schlechten Ausbeuten unter beträchtlicher Verharzung verlief und von dem in der Folge größere Mengen benötigt wurden, mußte ein verbessertes Verfahren ausgearbeitet werden. Von der Überlegung ausgehend, daß polymer gebundene Carboxylgruppen einerseits genügend sterisch behindert sind, um die Amidbildung<sup>1)</sup> mit **8** zu erschweren, aber andererseits den Ringschluß noch ausreichend katalysieren, wurde die Zyklisierung durch Erhitzen in inerten Lösungsmitteln (am besten Dioxan/Ethylenglykol) in Gegenwart von getrocknetem Polyacrylsäureionenaustauscher als Katalysator relativ schnell herbeigeführt, wobei nur wenig Verharzung auftrat.

---

\*\*/Derzeitige Adresse: Psychiatrische Universitätsklinik, Bollingenstr. 117, CH-3072 Bern/Ostermündingen.

Zur Synthese des acetylierten **9g** wurde **4a** zu **5** umgesetzt und dieses zu **4g** verseift. Die direkte Friedel-Crafts-Acylierung von **9a** gelang nicht. Wie schon in <sup>1)</sup> beschrieben, konnte der Chlorsubstituent entweder im Stadium der Chloracetylverbindung **6** oder durch Chlorierung von **9** eingeführt werden, wobei durch offensichtlich leichter eintretende Entacetylierung der in Position 5 chlorierten Verbindungen **6–8** die Chlorierung von **9** bessere Ausbeuten brachte. Die Nitrogruppe wurde immer nach dem Ringschluß in das fertige Diazepin eingeführt.



**11, 12:** R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>

**13, 14:** R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

## Pharmakologie

Die Resultate der pharmakologischen Untersuchungen sind in den Tab. 1 und 2 zusammengefaßt.

Für eine Beschreibung der benutzten Tests s.<sup>1)</sup>

Tab. 1: Pharmakologische Daten

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A-Strychnin	Elektroschock		Rotierstab	Footschock	Kamintest	A-Pentetrazol
			SR 1,3 mg/kg p.o.	Maximal PD50 mg/kg	Minimal PD50 mg/kg	ED 50 mg/kg p.o.	ED50 mg/kg p.o.	ED50 mg/kg p.o.	PR 2,0 mg/kg p.o.
9 b	CH <sub>3</sub>	H	100	42.7	75	22.3	32.3	42.7	4.9
9 c	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	19.6	16.3	19	14.8	30.0	22	4.5
9 d	H	CH <sub>3</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
9 e	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
9 f	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	51.5
9 g	CH <sub>3</sub> CO	H	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	51.5
9 h	Cl	H	> 300	47.0	54.3	5.7	60	8.1	3.3
9 i	Cl	CH <sub>3</sub>	> 100	63.3	> 100	> 100	> 100	> 100	64.6
11 a	NO <sub>2</sub>	H	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
11 b	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
11 d	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
11 e	NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	-	> 100	> 100
13 e	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	-	> 100	> 100

Tab. 2: Pharmakologische Daten

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A-Strychnin	Elektroschock		Rotierstab	Footschock	Kamintest	A-Pentetrazol
			SR 1,3 mg/kg p.o.	Maximal PD50 mg/kg	Minimal PD50 mg/kg	ED 50 mg/kg p.o.	ED50 mg/kg p.o.	ED50 mg/kg p.o.	PR 2,0 mg/kg p.o.
10 b	CH <sub>3</sub>	H	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
10 c	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	19.9	36.7	43.3	17.2	42.7	46.7	> 1.8
10 d	H	CH <sub>3</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
10 e	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
10 f	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
10 h	Cl	H	23.3	30	30	5.4	30	10.6	2.6
10 i	Cl	CH <sub>3</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
12 a	NO <sub>2</sub>	H	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
12 b	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
12 c	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
12 d	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
12 e	NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
14 e	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100

## Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.<sup>1)</sup> Abkürzungen in den Tab.: U = umkristallisiert aus, A = EtOH, B = Benzol, C = CHCl<sub>3</sub>, D = Dioxan, E = Ether, M = MeOH, MC = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, T = Toluol.

### E-4-Mercapto-2-(o-nitrobenzoyl)-crotonsäurenitril (3a)

Eine Lösung von 9,5 g (0,05 mol) **2** in 20 ml absol. EtOH wird mit 3,8 g (0,025 mol) 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian<sup>2)</sup> (dimeres **1a**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, X=SH) versetzt, unter Rühren 2,5 ml Triethylamin zugegeben und 1 h bei 50–55° gehalten. Gelbe Kristalle von **3a** werden aus Dioxan umkristallisiert. Schmp. 180–182°; C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (248,26) Ber.: C 53,2 H 3,25 N 11,3 Gef.: C 53,2 H 3,27 N 11,5.

**2-Amino-3-(*o*-nitrobenzoyl)-thiophen (4a)**

Eine Lösung von 88,5 g (0,476 mol) **2** in 280 ml absol. DMF wird mit 35,4 g (0,233 mol) **1a** versetzt, unter Rühren 23,3 ml Et<sub>3</sub>N zugetropft und 4 h gerührt. Es wird auf 1 l H<sub>2</sub>O gegossen, mit 2N-HCl angesäuert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die organische Phase mit 2N-HCl, 2N-NaOH und H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet, eingedampft und mit wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> digeriert. Ausb.: 55 g (48 % d. Th.); Schmp.: 114–116° (EtOH); C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (248,26) Ber.: C 53,2 H 3,25 N 11,3 Gef.: C 53,3 H 3,31 N 11,2.

**2-Amino-5-methyl-3-(*o*-nitrobenzoyl)-thiophen (4b)**

Eine Lösung von 9,5 g (0,05 mol) **2** in 35 ml absol. Dioxan wird unter Rühren mit 1,6 g (0,05 mol) Schwefel und 6,7 ml Et<sub>3</sub>N versetzt. Anschließend werden 3,6 ml (0,05 mol) Propionaldehyd (**1b**, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H, X=H) zugetropft und 1 h rückflußgekocht. Das Dioxan wird im Vak. abdestilliert, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit 2N-HCl, 2N-NaOH und H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet, eingedampft, in EtOH aufgenommen, mit Aktivkohle behandelt, filtriert, eingedampft und mit wenig eiskaltem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> digeriert. Ausb.: 6,7 g (51 % d. Th.); Schmp.: 131,5–133° (Benzol); C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (262,29) Ber.: C 55,0 H 3,84 N 10,7 Gef.: C 55,1 H 3,85 N 10,6.

**2-Amino-5-ethyl-3-(*o*-nitrobenzoyl)-thiophen (4c)**

Nach der gleichen Vorschrift wie **4b** aus 130 g (0,685 mol) **2**, 21,9 g (0,685 mol) Schwefel und 53 g (0,735 mol) Butyraldehyd (**1c**, R<sup>1</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup>=X=H), 45 min Rückflußkochen. Ausb.: 141,1 g (73,4 % d. Th.); Schmp.: 99–101° (Ether); C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (276,32) Ber.: C 56,5 H 4,38 N 10,1 Gef.: C 56,5 H 4,40 N 10,0.

**2-Amino-4-methyl-3-(*o*-nitrobenzoyl)-thiophen (4d)**

In einer Lösung von 78 g (0,41 mol) **2** in 170 ml absol. Dioxan werden 36,9 g (0,205 mol) 2,5-Dihydroxy-1,5-dimethyl-1,4-dithian<sup>2)</sup> (dimeres **1d**, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>, X=SH) suspendiert und unter Rühren während 10 min 29 ml Et<sub>3</sub>N zugetropft. Es wird 30 min rückflußgekocht, eingedampft, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit 2N-HCl, 2N-NaOH und H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet, mit 40 g Aktivkohle 10 min gerührt, filtriert, eingedampft und mit wenig eiskaltem EtOH digeriert. Ausb.: 48,7 g (46 % d. Th.); Schmp.: 161–163° (EtOH); C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (262,29) Ber.: C 55,0 H 3,84 N 10,7 Gef.: C 54,9 H 3,86 N 10,7.

**2-Amino-4-ethyl-2-(*o*-nitrobenzoyl)-thiophen (4e)**

Zu einer Lösung von 230 g (1,2 mol) **2** und 126 g (1,2 mol) 1-Mercapto-2-butanon (**1e**, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X=SH) werden unter Rühren in 30 min 90 ml Et<sub>3</sub>N zugetropft. Es wird 16 h bei RT gerührt und 30 min rückflußgekocht. Aufarbeitung wie **4d**. Ausb.: 92,5 g (28 % d. Th.); Schmp.: 185–186° (EtOH); C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (276,31) Ber.: C 56,5 H 4,38 N 10,1 Gef.: C 56,2 H 4,47 N 10,1.

**2-Amino-4,5-dimethyl-3-(*o*-nitrobenzoyl)-thiophen (4f)**

Ein Gemisch von 190,25 g (1 mol) **2**, 86 g (1,2 mol) 2-Butanon (**1f**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>, X=H), 8,5 g Piperidin und 12 g AcOH in 360 ml Benzol wird 6 h unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Es wird mit 2N-HCl und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml absol. Dioxan aufgenommen, mit 32 g (1 mol) Schwefel versetzt und unter Rühren in 20 min 60 ml Et<sub>3</sub>N zugetropft, 90 min rückflußgekocht und wie **4d** aufgearbeitet. Digeriert

wird mit eiskaltem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Ausb.: 50 g (18 % d. Th.); Schmp.: 179–181° (EtOH);  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (276,32) Ber.: C 56,5 H 4,38 N 10,1 Gef.: C 56,3 H 4,32 N 10,0.

Ausb. nach dem für **4b** angegebenen Verfahren: 10 % d. Th.

#### 5-Acetyl-2-acetylamino-3-(*o*-nitrobenzoyl)-thiophen (**5**)

183,6 g (0,74 mol) **4a** werden in 2,2 l  $\text{Ac}_2\text{O}$  und 10 ml  $\text{H}_3\text{PO}_4$  90 min unter Rühren auf 100–110° erwärmt, heiß in 3 l  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und nach 30 min bei 60° der erhaltene Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird unter Köhlen mit 40 proz. NaOH neutralisiert, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organische Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, mit dem in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelösten Niederschlag vereinigt, getrocknet und eingedampft. Es wird mit 50 ml Benzol digeriert und aus Benzol umkristallisiert. Ausb.: 115 g (47 % d. Th.); Schmp.: 209–211°;  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  (332,34) Ber.: C 54,2 H 3,64 N 8,4 Gef.: C 54,3 H 3,67 N 8,4.

#### 5-Acetyl-2-amino-3-(*o*-nitrobenzoyl)-thiophen (**4g**)

115 g (0,458 mol) **5** werden bei 90° in 2,3 l konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eingetragen. Nach 5 min wird rasch auf 20° abgekühlt und langsam auf viel zerstoßenes Eis gegossen. Der ausfallende hellgelbe Niederschlag wird mit  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und getrocknet. Ausb.: 81,8 g (79 % d. Th.); Schmp.: 181–183° (EtOH);  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (290,30) Ber.: C 53,8 H 3,47 N 9,7 Gef.: C 53,5 H 3,60 N 9,5.

Die Verbindungen **6–14** werden nach den in<sup>1)</sup> angegebenen Herstellungsvorschriften synthetisiert.

#### 1,3-Dihydro-5-*o*-nitrophenyl-2H-thieno[2,3-*c*][1,4]diazepin-2-on (**9a**)

a) Vorbereitung des Ionenaustauschers: 500 g Ionenaustauscher werden i. Vak. 10 h bei 140° getrocknet (Ionenaustauscher IV, Merck, schwach sauer, Art. 4835). Anschließend wird 5 h in 1 l Dioxan/Ethylenglykol = 9:1 rückflußgekocht, abfiltriert, mit Dioxan gewaschen und bei 140° erneut getrocknet.

b) Reaktion: 50 g **8a** werden mit 200 g vorbereiteten Ionenaustauscher in 770 ml Dioxan/Ethylenglykol = 9:1 3,5 h rückflußgekocht. Es wird durch ein grobes Filter filtriert, der Ionenaustauscher noch zweimal mit je 700 ml Dioxan ausgekocht und filtriert. Die vereinigten Lösungen werden durch ein feines Filter filtriert und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird mit 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt und unter Köhlen kristallisieren gelassen. Die Kristalle werden mit eiskaltem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und eiskaltem EtOH digeriert und getrocknet. Ausbeute: 20,8 g. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Mutterlauge wird mit 2 l 0,2N-HCl portionsweise ausgeschüttelt, die wäßrige Phase mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert und mit 1,2 l  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach dem Einengen wird unter Köhlen kristallisieren gelassen und weitere 4,1 g **9a** erhalten. Gesamtausb.: 24,9 g (53 % d. Th.).

c) Regenerierung des Ionenaustauschers: Der Ionenaustauscher wird bis zur halben Länge in eine Säule ( $\varnothing$  5 cm) gefüllt und mit 3,5 l 1 N-NaOH, 1 l  $\text{H}_2\text{O}$  und 1 l Aceton gewaschen. (Aus diesen Lösungen kann 5,1 g **4a** isoliert werden.) Anschließend wird mit 4 l 1 N-HCl, 3 l  $\text{H}_2\text{O}$  und Aceton gewaschen und getrocknet. Der Ionenaustauscher ist für die Reaktion wieder verwendbar und liefert dieselben Ausbeuten.

Fußnote zu Tabelle 4

a) **6h** durch Chlorierung von **6a** mit  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  in absol.  $\text{CHCl}_3$ : (78 % d. Th.) Rohprodukt (Schmp.: 148–149°) direkt weiterverarbeitet.

b) **6i** durch Chlorierung von **6d**: (79 % d. Th.) Rohprodukt (Schmp. 140°) direkt weiterverarbeitet.

c)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase bei Aufarbeitung sofort mit konz. wäßr.  $\text{NH}_3$  überschichtet und zu **8** umgesetzt.

Tab. 3: Hergestellte Verbindungen 6

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. (%)	Schmp. °	U	Brutto- formel (MG)	Ber. Gef.	C	H	N
6a	H	H	98	163–165	B	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (324,75)	48,1 48,1	2,79 2,71	8,6 8,5	
6b	CH <sub>3</sub>	H	96,5	131–133	D	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (338,77)	49,6 49,7	3,27 3,24	8,3 8,3	
6c	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	93	109–110	A	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (352,80)	51,1 50,8	3,71 3,74	7,9 7,8	
6d	H	CH <sub>3</sub>	96	177–178	A	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (338,77)	49,6 49,3	3,27 3,23	8,3 8,2	
6e	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	96	165–167	A	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (352,80)	51,1 50,9	3,71 3,72	7,9 8,0	
6f	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	98	176–178	B	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (352,80)	51,1 51,2	3,71 3,66	7,9 8,0	
6g	CH <sub>3</sub> CO	H	95	184–186	A	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (366,78)	49,1 48,9	3,02 3,06	7,6 7,7	

Tab. 4: Hergestellte Verbindungen 7

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. (%)	Schmp. °	U	Brutto- formel (MG)	Ber. Gef.	C	H	N
7a	H	H	98	129–131	B	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> JN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (416,20)	37,5 38,2	2,18 2,17	6,7 6,9	
7b	CH <sub>3</sub>	H	98	131–132	B	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> JN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (430,22)	39,1 39,5	2,58 2,49	6,5 6,5	
7c	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	98	142–144	E	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> JN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (444,25)	40,6 41,1	2,95 3,08	6,3 6,4	
7d	H	CH <sub>3</sub>	c	155–156	A	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> JN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (430,23)	39,1 39,4	2,58 2,55	6,5 6,5	
7e	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	c	132–133	B	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> JN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (444,25)	40,6 41,0	2,95 2,95	6,3 6,4	
7f	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	98	156–168	E	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> JN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (444,25)	40,6 40,7	2,95 3,07	6,3 6,6	
7g	CH <sub>3</sub> CO	H	89	184–186	B	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> JN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (458,23)	39,3 39,6	2,42 2,47	6,1 6,1	
7h <sup>a</sup>	Cl	H	c	154–155	M	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> ClJN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (450,64)	34,7 34,6	1,79 1,82	6,2 6,1	
7i <sup>b</sup>	Cl	CH <sub>3</sub>	c	86– 87	A	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ClJN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (464,67)	36,2 36,3	2,17 2,56	6,0 5,8	

Tab. 5: Hergestellte Verbindungen 8

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Verf. <sup>a</sup>	Ausb. (%)	Schmp. <sup>o</sup>	U	Brutto- formel (MG)	Ber. Gef.	C	H	N
8a	H	B <sup>b</sup>	53	184–187	A	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (305,32)	51,1 51,3	3,64 3,74	13,8 14,0	
8b	CH <sub>3</sub>	A	71	193–195	D	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (319,34)	52,7 52,6	4,10 4,13	13,2 13,1	
8c	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	62	197–198	B	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (333,37)	54,0 54,3	4,53 4,58	12,6 12,3	
8d	H	CH <sub>3</sub>	A	80	183–185	B	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (319,34)	52,7 53,2	4,10 4,11	13,2 12,8
8e	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	91	168–170	D	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (333,37)	54,1 53,9	4,54 4,55	12,6 12,5
8f	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	A	23	195–196	T	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (333,37)	54,0 54,2	4,54 4,58	12,6 12,3
8g	CH <sub>3</sub> CO	H	A <sup>c</sup> B	17 55	194–196	T	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S (347,35)	51,9 52,6	3,77 3,93	12,1 11,9
8h	Cl	H	A	71	170–173	B	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (339,74)	46,0 46,3	2,97 3,09	12,4 12,5

Tab. 6: Durch Ringschluß hergestellte Diazepine 9

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rkzt. (min)	Ausb. (%)	Schmp. <sup>o</sup>	U	Brutto- formel (MG)	Ber. Gef.	C	H	N
9a	H	H	7	23 53 <sup>c</sup>	255–257	MC	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (287,30)	54,4 54,1	3,16 3,20	14,6 14,6
9b	CH <sub>3</sub>	H	7	34	225–227	A	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sup>b</sup> (301,33)	55,8 55,7	3,68 3,68	13,9 13,8
9c	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	5	46	190–192	A	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (315,35)	57,1 57,3	4,15 4,23	13,3 13,6
9d	H	CH <sub>3</sub>	5	62	245–248	A	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (301,33)	55,8 55,8	3,68 3,70	14,0 13,9
9e	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5	52	220–222	A	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (315,35)	57,1 57,3	4,16 4,27	13,3 13,1
9f	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5	42	202–204	M	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (315,35)	57,1 57,0	4,16 4,22	13,3 13,4
9g	CH <sub>3</sub> CO	H	4	21	260–262	B	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (329,34)	54,7 54,4	3,36 3,53	12,8 12,6
9h <sup>a</sup>	Cl	H	10	20	243–246	MC	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (321,74)	48,5 48,4	2,51 2,53	13,1 13,2
9i <sup>b</sup>	Cl	CH <sub>3</sub>	5	28	215–217	A	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (335,77)	50,1 50,0	3,00 3,11	12,5 12,4

Tab. 7: Durch Methylierung hergestellte Diazepine 10

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. (%)	Schmp. <sup>o</sup>	U	Brutto- formel (MG)	Ber. Gef.	C	H	N
10a	H	H	83	149–151	M	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (301,33)	55,8 55,9	3,68 3,75	14,0 13,9	
10b	CH <sub>3</sub>	H	81 <sup>a</sup>	106–108	E	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (315,35)	57,1 57,0	4,15 3,89	13,3 13,3	
10c	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	80	126–127	A	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (329,38)	58,3 58,3	4,59 4,60	12,8 12,7	
10d	H	CH <sub>3</sub>	67	204–206	A	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (315,35)	57,1 57,2	4,16 4,11	13,3 13,5	
10e	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	77	167–169	A	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (329,38)	58,3 58,3	4,59 4,70	12,8 12,5	
10f	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	82	149–151	A	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (329,38)	58,3 58,2	4,59 4,68	12,8 12,6	
10h	Cl	H	69	145–147	M	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (335,77)	50,1 50,1	3,00 3,00	12,5 12,4	
10i	Cl	CH <sub>3</sub>	58 <sup>b</sup>	189–190	A	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (345,80)	51,5 51,5	3,46 3,33	12,0 12,2	

<sup>a</sup>) Reinigung des Rohproduktes durch Säulenfiltration über Kieselgel

<sup>b</sup>) Ident. mit durch Chlorierung von **10d** (CHCl<sub>3</sub>/SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 78 % d. Th.) hergestelltem Produkt

## Fußnote zu Tabelle 5

<sup>a</sup>) A = zweiphasig, B = mit flüssigem NH<sub>3</sub>

<sup>b</sup>) Bei Aufarbeitung zwischen den Phasen unlösliches Bis-N-(3-o-nitrobenzoyl-2-thienyl-carbamoyl-methyl)-amin isoliert. Schmp. 220–222° (D) C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (593,60) Ber.: C 52,6 H 3,23 N 11,8 S 10,8 Gef.: C 52,6 H 3,42 N 11,4 S 10,6.

<sup>c</sup>) optimale Reaktionszeit = 3 h

## Fußnote zu Tabelle 6

<sup>a</sup>) Identisch mit durch Chlorierung von **9a** (AcOH/SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 67 % d. Th.) hergestelltem Produkt

<sup>b</sup>) hergestellt aus **8i** (Rohprodukt: 28 % d. Th. aus **6**; Schmp.: 169–171° (B)); ident. mit durch Chlorierung von **9d** (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOH; 55 % d. Th.) hergestelltem Produkt.

<sup>c</sup>) Ringschluß mit Ionenaustauscher

**Tab. 8:** Durch Nitrierung bzw. Chlorierung hergestellte Diazepine **11, 12, 13** und **14**

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausb. (%)	Schmp. <sup>o</sup>	U	Bruttoformel (MG)	Ber. Gef.	C	H	N
11a	NO <sub>2</sub>	H	H	80	267–269	D	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S (332,30)	47,0 47,1	2,43 2,62	16,9 16,9	
11b	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	85 <sup>a</sup>	261	A	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S (346,32)	48,6 48,4	2,91 2,93	16,2 15,9	
11d	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	56	273	A	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S (346,32)	48,6 48,3	2,91 2,98	16,2 16,0	
11e	NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	75	250–255	M	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S (360,35)	50,0 49,9	3,36 3,42	15,6 15,6	
13e	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> H		53 <sup>b</sup>	218–221	A	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (349,80)	51,5 51,5	3,46 3,51	12,0 12,3	
12a	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	78	143–145	M	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S (346,32)	48,6 48,5	2,91 2,95	16,2 16,1	
12b	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	89 <sup>a</sup>	193–195	A	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S (360,35)	50,0 50,1	3,36 3,17	15,5 15,2	
12c	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	85 <sup>a</sup>	164–166	B	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S (374,38)	51,3 51,5	3,77 3,83	15,0 15,1	
12d	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	81 <sup>a</sup>	169–171	A	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S (360,35)	50,0 50,1	3,36 3,26	15,6 15,8	
12e	NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	71	217–219	D	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S (374,38)	51,3 51,5	3,77 3,89	15,0 14,9	
14e	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	82 <sup>c</sup>	207–210	A	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (363,83)	52,8 52,7	3,88 3,95	11,6 11,6	

\* R<sup>3</sup> = Substituent in 1-Position

<sup>a</sup>) Aufarbeitung durch Ausschütteln des verdünnten und neutralisierten Reaktionsgemisches mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

<sup>b</sup>) Produkt fiel als Chlorsulfonat verunreinigt mit Edukt aus Reaktionsgemisch aus. Nach Aufarbeitung war nochmalige Chlorierung nötig.

<sup>c</sup>) in absol. CHCl<sub>3</sub>

#### Literatur

4. Mitt.: D. Binder, O. Hromatka, C. R. Noe, F. Hillebrand, W. Veit und J. E. Blum, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 587 (1980).
- O. Hromatka und G. Haberl, Monatsh. Chem. 85, 1089 (1954).

[Ph 178]