

Über die Synthese von 5-(o-Chlorphenyl)-7-trifluormethyl-1H-thieno[3,2-e]-1,4-diazepin-2(3H)-on

Von

O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger

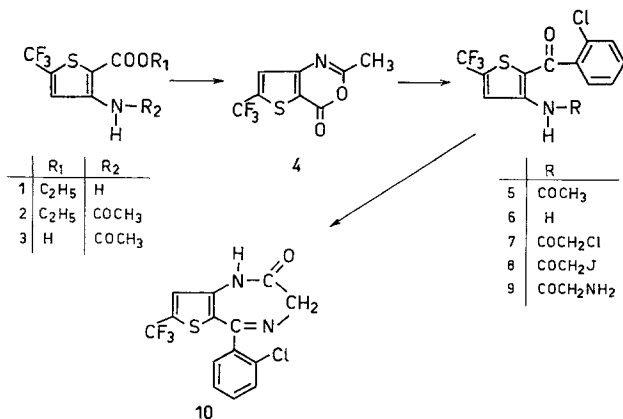
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien, Österreich

(Eingegangen am 22. November 1972)

5-(o-Chlorphenyl)-7-trifluormethyl-1H-thieno[3,2-e]-1,4-diazepin-2(3H)-one

The synthesis of 5-(o-chlorophenyl)-7-trifluoromethyl-1H-thieno[3,2-e]-1,4-diazepin-2(3H)-one (**10**) starting from ethyl 3-amino-5-trifluoromethyl-2-thiophenecarboxylate (**1**) is described.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese von **10** diente das bereits in einer unserer früheren Arbeiten¹ beschriebene kristalline **1**. Acetylierung von **1** mit Essigsäureanhydrid bei 20° lieferte **2**, das nach schonender Hydrolyse mit einem geringen Überschuß KOH in wäßrig-



äthanolischer Lösung die Carbonsäure **3** gab. Wasserabspaltung aus **3** mittels siedendem Essigsäureanhydrid lieferte in sehr glatter Reaktion das Oxazinon **4**. Da **4** in seiner Reaktivität gegenüber Grignard-Reagenzien einem Säureanhydrid ähnelt, konnte **4** mit o-Chlorphenyl-

magnesiumbromid in das, in organischen Lösungsmitteln überaus leicht lösliche **5** übergeführt werden. Entacetylierung von **5** in einem siedenden Gemisch aus Äthanol und 6*n*-HCl lieferte das sehr schwach basische Amin **6**, welches mit Chloracetylchlorid und K₂CO₃ in Dioxan zu **7** umgesetzt wurde. *Finkelstein*-Reaktion von **7** mit NaJ in absol. Aceton gab das Jodid **8**, welches bei der Ammonolyse in Methylenchloridlösung mit konz. wäßrigem Ammoniak das Amin **9** bildete. Die Cyclisierung von **9** zu **10** erfolgte in einem siedenden Gemisch von Äthanol und Pivalinsäure.

Experimenteller Teil

3-Acetylamino-5-trifluormethyl-thiophen-2-carbonsäureäthylester (**2**)

14,6 g **1**¹ wurden in 100 ml Ac₂O bei 20° gelöst und 18 Stdn. bei dieser Temperatur belassen. Dann wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Petroläther (40—60°) umkristallisiert; 13,5 g farblose Kristalle, Schmp. 68—70°.

C₁₀H₁₀F₃NO₃S. Ber. C 42,70, H 3,58, N 4,98.
Gef. C 42,89, H 3,59, N 5,01.

3-Acetylamino-5-trifluormethyl-thiophen-2-carbonsäure (**3**)

13,0 g **2** wurden zu einer Lösung von 3,5 g KOH in einer Mischung von 150 ml Wasser und 50 ml Äthanol bei 20° gefügt und 66 Stdn. kräftig gerührt. Die klare Lösung wurde mit Äther extrahiert und die wäßr. Phase (unter Innenkühlung mit Eis) mit konz. HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen, die wäßr. Phase nochmals mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten org. Extrakte mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand gab aus Wasser—Alkohol (9 : 1, *v/v*) 11,6 g farblose Prismen, Schmp. 223°.

C₈H₆F₃NO₃S. Ber. C 37,95, H 2,39, N 5,53.
Gef. C 37,76, H 2,30, N 5,59.

2-Methyl-6-trifluormethyl-thieno[3,2-*d*]-1,3-oxazin-4-on (**4**)

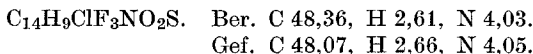
11,5 g **3** wurden mit 150 ml Ac₂O 4 Stdn. gekocht. Anschließend wurde im Vak. zur Trockene gedampft und aus Cyclohexan umkristallisiert; 8,6 g farblose Nadeln, Schmp. 97—99°.

C₈H₄F₃NO₂S. Ber. C 40,86, H 1,71, N 5,86.
Gef. C 40,73, H 1,77, N 5,82.

(3-Acetylamino-5-trifluormethyl-2-thienyl)-(o-chlorphenyl)-keton (**5**)

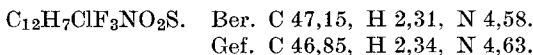
8,5 g **4** wurden in 200 ml absol. Äther gelöst und dazu eine *Grignard*-Lösung aus 0,8 g Mg, 9,6 g o-Bromchlorbenzol und 50 ml absol. Äther innerhalb 1 Stde. bei 15° zugetropft. Sodann wurde 18 Stdn. bei 20° gerührt, danach mit 2*n*-HCl zersetzt und die Ätherphase nacheinander mit 2*n*-HCl, 2*n*-NaOH, 2*n*-HCl und gesätt. NaHCO₃-Lösung extrahiert. Nach

Trocknen und Eindampfen der Ätherphase wurde ein dunkles Öl erhalten; aus Petroläther (40—60°) 5,2 g farblose kurze Prismen, Schmp. 110°.



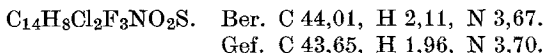
2-(3-Amino-5-trifluormethylthienyl)-(o-chlorphenyl)-keton (6)

4,5 g **5** wurden in einem Gemisch von 100 ml Äthanol und 100 ml 6*n*-HCl 5 Stdn. gekocht. Sodann wurde mit 6*n*-NaOH alkalisch gemacht, mit 200 ml Wasser verdünnt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach Trocknung mit Na₂SO₄, Filtrieren und Eindampfen verblieb ein gelbbraunes Öl; aus Cyclohexan 3,6 g schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 109—110°.



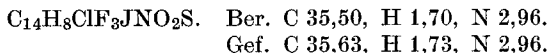
2-(3-Chloracetylamino-5-trifluormethylthienyl)-(o-chlorphenyl)-keton (7)

2,0 g **6** wurden in 50 ml absol. Dioxan gelöst, 2,8 g K₂CO₃ und 1,2 g Chloracetylchlorid zugefügt und 18 Stdn. bei 20° gerührt. Danach wurde in 200 ml Wasser gegossen, der Niederschlag in CH₂Cl₂ aufgenommen, die wäßr. Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand gab aus Äthanol 2,3 g farblose Plättchen, Schmp. 137—138°.



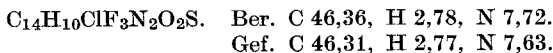
o-Chlorphenyl-[2-(3-jodacetylamino-5-trifluormethylthienyl)]-keton (8)

2,0 g **7** wurden mit 0,8 g NaJ in 30 ml absol. Aceton 1 Stde. gekocht, eingedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ und Wasser aufgenommen und die org. Phase abgetrennt. Nach Extraktion mit Wasser wurde sie getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus Äthanol 1,9 g farblose Kristalle, Schmp. 98—99°C.



2-(3-Aminoacetylamino-5-trifluormethylthienyl)-(o-chlorphenyl)-keton (9)

1,7 g **8** wurden in 20 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 50 ml konz. wäßr. NH₃ überschichtet und 4 Tage langsam gerührt. Sodann wurde die org. Phase abgetrennt, eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherphase mit 0,1*n*-HCl erschöpfend extrahiert. Die sauren Extrakte wurden mit gesätt. NaHCO₃-Lösung neutralisiert und der Niederschlag in CH₂Cl₂ aufgenommen. Nach Extraktion der neutralisierten wäßr. Phase mit CH₂Cl₂ wurden die org. Extrakte vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Kristallisation des Rückstandes aus Methanol wurden 0,9 g farblose Kristalle, Schmp. 165—166°, erhalten.



5-(*o*-Chlorphenyl)-7-trifluormethyl-1*H*-thieno[3,2-*e*]-
1,4-diazepin-2(3*H*)-on (10)

0,8 g **9** wurden mit 40 ml absol. Äthanol und 20 ml Pivalinsäure 2 Stdn. gekocht. Dann wurde die Lösung eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit gesätt. NaHCO₃-Lösung erschöpfend extrahiert. Die org. Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand gab aus Benzol 0,5 g farblose Prismen, Schmp. 227—228°.

C₁₄H₈ClF₃N₂OS. Ber. C 48,78, H 2,34, N 8,13.
Gef. C 48,59, H 2,33, N 8,04.

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 *O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, Mh. Chem.* **105**, 127 (1974).

*Prof. Dr. O. Hromatka
Institut für Organische Chemie
Technische Hochschule Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich*