

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

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[3,2-*e*]1,4-diazepin-2(3H)-one*

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

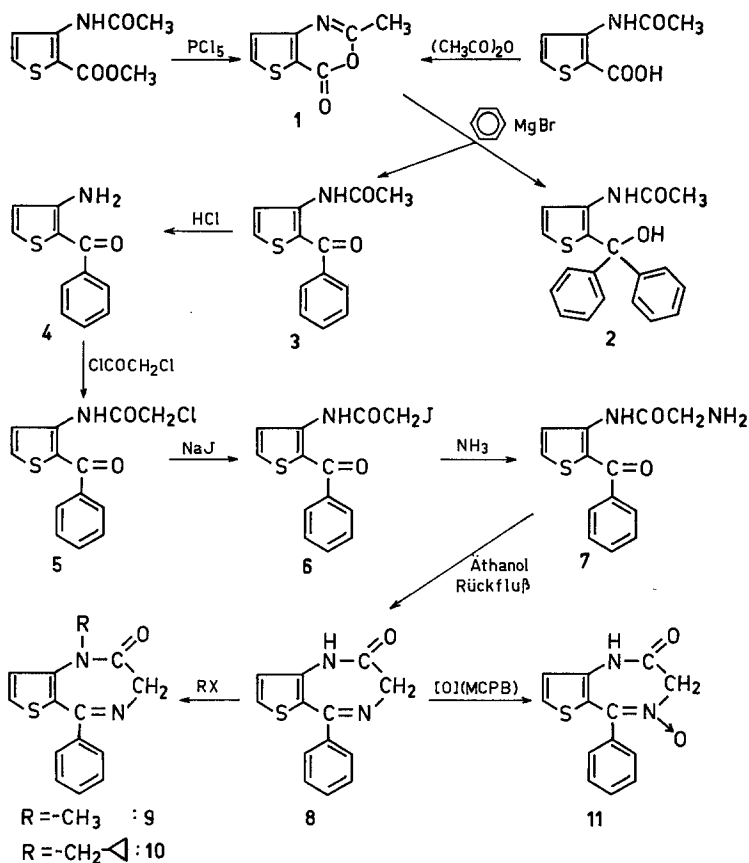
In Fortsetzung der Arbeiten über Thieno-1,4-diazepine¹ behandelt die vorliegende Arbeit die Synthese des Thieno[3,2-*e*]1,4-diazepin-Ringsystems², das bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden ist. Als Ausgangsprodukt wurde dazu das Thieno-oxazinon **1** benötigt, das in einer Arbeit von *Ried* und *Kahr*³ erwähnt, dessen Synthese aber nicht beschrieben worden ist. Da diese Verbindung unseres Wissens auch sonst nirgends in der Literatur aufscheint, beschreiben wir die Synthese hier. **1** konnte von uns sowohl durch Rückflußerhitzen von 3-Acetyl-amino-thiophen-2-carbonsäure in Essigsäureanhydrid, als auch durch Rückflußerhitzen von 3-Acetylamino-thiophen-2-carbonsäure-methylester in absol. Chloroform mit äquimolaren Mengen Phosphorpentachlorid in guter Ausbeute erhalten werden.

Die Umsetzung von **1** mit Phenylmagnesiumbromid führte zu einem Gemisch von **2** und **3**, wobei aber **2** durch seine Schwerlöslichkeit in heißem Cyclohexan großteils abgetrennt werden konnte. Für das Weiterarbeiten war das Cyclohexanextrakt genügend sauber. Die Reindarstellung von **3** gestaltete sich aber schwieriger. Erst mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol ergab eine analysenreine Substanz.

Das rohe **3** konnte durch Kochen in wäßrig-äthanol. Salzsäure zu **4** entacetyliert werden. Die Chloracetylierung zu **5**, die *Finkelstein*-

* Diese Abhandlung hätte sinngemäß unmittelbar vor der Arbeit auf S. 1105 stehen müssen, ist aber infolge eines red. Versehens erst jetzt gedruckt worden. Das Zitat² auf S. 1108 ist zwangsläufig zu ändern auf Mh. Chem. **104**, 1343 (1973).

Reaktion zu **6**, die Aminolyse zu **7** und der Ringschluß zu **8** wurden analog zur Synthese des 5-Phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on¹ durchgeführt und ergaben meist bessere Ausbeuten.



Auch **8** ist in verd. Natronlauge und Salzsäure löslich und läßt sich über das Natriumsalz in Stellung **1** am Stickstoff zu **9** bzw. **10** alkylieren. Das N-Oxid **11** konnte aus **8** mit m-Chlorperbenzoesäure erhalten werden.

Experimenteller Teil

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

a) Über die 3-Acetylthiophen-2-carbonsäure

77 g 3-Acetylthiophen-2-carbonsäure wurden mit 860 ml Essigsäureanhydrid 4½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei alles in Lösung ging.

Dann wurde im Vak. eingeengt, die ausfallenden Kristalle abgesaugt und aus Cyclohexan umkristallisiert; Ausb. 60 g, Schmp. 95°.

$C_7H_5NO_2S$. Ber. C 50,29, H 3,02, N 8,38.
Gef. C 50,14, H 3,16, N 8,35.

b) Über 3-Acetylamino-thiophen-2-carbonsäuremethylester

19,9 g 3-Acetylamino-thiophen-2-carbonsäuremethylester wurden in 200 ml absol. $CHCl_3$ mit 20,8 g PCl_5 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert; Ausb. 15,5 g, Schmp. 95°.

Das Produkt konnte durch Mischschmp. sowie IR-Spektren mit dem über Weg a) erhaltenen Produkt identifiziert werden.

3-Amino-2-benzoylthiophen (4) über 3-Acetylamino-2-benzoylthiophen (3)
und 3-Acetylamino-2-thienyl-diphenyl-carbinol (2)

Zu einer Lösung von 49,5 g **1** in 610 ml absol. Benzol und 305 ml absol. Äther wurde während 3 Stdn. bei 5–7° eine Grignard-Lösung, die aus 47,1 g Brombenzol und 7,3 g Magnesiumspänen in 50 ml absol. Äther hergestellt worden war, zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wurde 1 Stde. bei 5° und 15 weitere Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde auf 0° abgekühlt und 305 ml 2*n*-HCl so zugetropft, daß die Temp. nicht über 3° stieg. Nach 20 Min. Rühren bei Raumtemp. wurde filtriert, die Phasen getrennt, die org. Phase mit 2*n*-NaOH ausgeschüttelt und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mit 550 ml Cyclohexan aufgeköcht und heiß filtriert (ungelöster Anteil: A).

Das Filtrat wurde eingedampft, ein kleiner Teil (Hauptmenge: **H**) mit Äther zur Kristallisation gebracht und 3mal aus Methanol umkristallisiert. **3** konnte so in Form farbloser Kristalle, Schmp. 96–97°, erhalten werden.

$C_{13}H_{11}NO_2S$. Ber. C 63,65, H 5,30. Gef. C 63,60, H 5,08.

Der Anteil A wurde aus Äthanol umkristallisiert; **2** konnte so in Form farbloser Kristalle, Schmp. 175°, erhalten werden.

$C_{19}H_{17}NO_2S$. Ber. C 70,56, H 5,30, N 4,33.
Gef. C 70,77, H 5,08, N 4,34.

Die Hauptmenge **H**, bestehend aus rohem **3**, wurde mit 600 ml Äthanol und 600 ml HCl (1 : 1, *v/v*) 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht, mit Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vak. eingedampft. Die Ätherlösung des Rückstandes wurde mehrmals mit 2*n*-HCl ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft; 15,0 g **4**. Nach Umkristallisieren aus Äthanol gelbe Nadeln, Schmp. 103°.

$C_{11}H_9NOS$. Ber. C 65,00, H 4,46, N 6,89.
Gef. C 65,05, H 4,28, N 6,85.

2-Benzoyl-3-chloracetylamino-thiophen (5)

13,2 g **4** wurden in 120 ml absol. Dioxan gelöst, 13,0 g K_2CO_3 zugefügt und unter Rühren 18 ml Chloracetylchlorid zugetropft. Die Lösung erwärmte sich; sie wurde noch 3 Stdn. gerührt. Dann wurde in überschüss. K_2CO_3 -Lösung gegossen, wobei ein kristallines Produkt ausfiel, das abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert wurde. 13,0 g farblose Kristalle, Schmp. 132–134°.

$C_{13}H_{10}ClNO_2S$. Ber. C 55,82, H 3,60. Gef. C 55,64, H 3,61.

2-Benzoyl-3-jodacetyl-amino-thiophen (6)

11,0 g **5** und 6,2 g NaJ wurde in 90 ml Aceton 50 Min. unter Rückfluß gekocht, dann im Vak. eingedampft, mit CH_2Cl_2 —Wasser aufgenommen, die Phasen getrennt, die org. Phase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert, wobei 13,0 g farblose Kristalle, Schmp. 105—107°, erhalten wurden.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{JNO}_2\text{S}$. Ber. C 42,06, H 2,72. Gef. C 42,82, H 2,81.

3-Aminoacetyl-amino-2-benzoylthiophen (7)

12,8 g **6** wurden in 144 ml CH_2Cl_2 und 126 ml flüss. NH_3 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde im Vak. auf 50 ml eingengt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Rohausb. 9,0 g. Nach Umfällen aus CH_2Cl_2 —Petroläther gelbliche Nadeln, Schmp. 124—127°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 59,98, H 4,65, N 10,76.
Gef. C 59,80, H 4,48, N 10,63.

5-Phenyl-1H-thieno[3,2-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (8)

5,0 g **7** wurden in 150 ml absol. Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde im Vak. stark eingengt und auskristallisieren gelassen. Ausb. 4,0 g. Nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 205 bis 206°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 64,44, H 4,16, S 13,23.
Gef. C 64,22, H 3,91, S 13,35.

1-Methyl-5-phenyl-1H-thieno[3,2-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (9)

1,21 g **8** wurden in 5,5 ml 1*n*-methanol. NaOCH_3 -Lösung gelöst, die Lösung im Vak. eingedampft, der Rückstand in 14 ml *DMF* aufgenommen und mit 0,61 ml CH_3J versetzt. Nach 2 Stdn. Stehen bei Raumtemp. wurde im Vak. eingengt, mit Wasser— CH_2Cl_2 aufgenommen, die org. Phase abgetrennt, mehrmals mit 0,5*n*-NaOH ausgeschüttelt und eingedampft; nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose Kristalle (kristalliner Rückstand 1,3 g), Schmp. 159,5—161°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 65,60, H 4,72. Gef. C 65,58, H 4,57.

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

1,21 g **8** wurden in 5,1 ml 1*n*-methanol. NaOCH_3 -Lösung gelöst, die Lösung im Vak. zur Trockene eingedampft, der kristalline Rückstand in 7 ml absol. *DMF* suspendiert, 0,58 ml Brommethyl-cyclopropan zugegeben und 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Dann wurde im Vak. eingedampft, der ölige Rückstand mit 2*n*-NaOH und etwas Äther geschüttelt, das dabei ausfallende kristalline **10** abgesaugt und mit Äther gewaschen; Ausb. 1,3 g. Die farblosen Kristalle schmolzen nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 142—145°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 68,89, H 5,44, N 9,45.
Gef. C 69,15, H 5,47, N 9,59.

2,3-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-thieno[3,2-e]1,4-diazepin-4-oxid (11)

0,5 g **8** wurden in 7 ml CHCl_3 gelöst, auf 35° erwärmt und mit 0,3 g techn. Metachlorperbenzoesäure versetzt. Nach 5 Stdn. Stehenlassen bei

Raumtemp. wurde mit 30 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung 10 Min. geschüttelt und die ausfallenden Kristalle filtriert. Sie wurden mit Wasser und CHCl₃ gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert; Ausb. 0,25 g. Nadeln, die bei 260° bräunlich wurden und bei 266—270° unter Zers. schmolzen.

C₁₃H₁₀N₂O₂S. Ber. C 60,45, H 3,90, O 12,39.
Gef. C 60,49, H 3,70, O 12,14.

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* und *D. Binder*, Mh. Chem. **104**, 704 (1973).
- ² Das Thema dieser Mitteilung war Gegenstand der österr. Patentanmeldung A 1132/69 vom 5. Februar 1969.
- ³ *W. Ried* und *E. Kahr*, Ann. Chem. **716**, 219 (1968).