

Über die Synthese von 7-Chlor-1,3-dihydro-thieno[3,2—e]1,4-diazepin-2-onen

Von

Otto Hromatka*, Dieter Binder und Gottfried Pixner

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

(Eingegangen am 7. Mai 1975)

The Syntheses of 7-Chloro-1,3-dihydro-thieno[3,2—e]1,4-diazepin-2-ones

The preparation of 7-chloro-1,3-dihydro-5-phenyl-thieno[3,2—e]-1,4-diazepin-2-one (**8 a**) and 7-chloro-5-(2-chloro-phenyl)-1,3-dihydro-thieno[3,2—e]1,4-diazepin-2-one (**8 b**) as well as the methylation in position 1 are described.

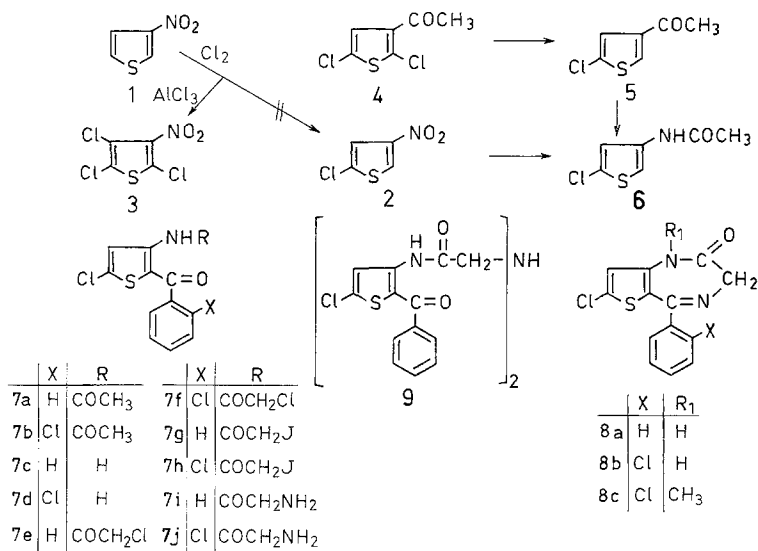
In einer vorhergehenden Mitteilung¹ wurde die Synthese von 8-Chlor- bzw. 7,8-Dichlor-Derivaten der Thieno[3,2—e]1,4-diazepine beschrieben. Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, 7-Chlorderivate herzustellen. Da dies weder durch direkte Chlorierung des Thieno[3,2—e]1,4-diazepins noch einer seiner Vorstufen erreicht werden konnte, mußte, was die ersten Stufen anbetrifft, ein völlig anderer Weg beschritten werden.

Um zur Schlüsselsubstanz **6** zu gelangen, wurde zunächst versucht, das 3-Nitrothiophen (**1**) zu chlorieren, das ja bei Berücksichtigung der Substitutionsregeln am Thiophen² bei Monochlorierung **2** geben sollte.

Dieses Monochlor-Derivat hätte dann mit Eisen in Eisessig bei Gegenwart von Essigsäureanhydrid³ zu **6** reduziert werden sollen. Milde Chlorierungsbedingungen (mit Cl₂ bzw. SO₂Cl₂) ergaben jedoch keinerlei Umsetzung. Bei Zusatz von wasserfr. AlCl₃ entstanden bei Raumtemp., wie dünnschichtchromatographisch verfolgt werden konnte, zunächst zwei Produkte, aus denen, bevor noch alles Ausgangsmaterial verbraucht war, **3** gebildet wurde. Auch bei — 20 °C änderten sich die Verhältnisse nicht. Sollte auch eines der beiden nicht weiter identifizierten Zwischenprodukte der Struktur **2** entsprochen haben, so wäre eine präparative Anwendung dieser Reaktion für die vielstufige Synthese nicht lohnend gewesen.

* Herrn o. Prof. Dr. Dr. h. c. R. Kieffer zum 70. Geburtstag gewidmet.

Die Synthese von **6** gelang jedoch mit brauchbaren Ausbeuten über **4** und **5**. Für die partielle katalytische Enthalo-genierung des gut zugänglichen **4**⁴ konnte die in einer der vorhergehenden Mitteilungen¹ gemachte Erfahrung verwertet werden, daß durch den elektronenabziehenden Effekt der 3-ständigen Acetylgruppe in **4** das 2-ständige Halogenatom unter Bildung von **5** leichter abgespalten wird.



Palladium-Aktivkohle (10%) erwies sich als selektiver als W 6-Raney-Nickel, doch wurde es offensichtlich durch Schwefelkontaktgifte rasch desaktiviert, so daß man während der Hydrierung mehrmals frischen Katalysator zusetzen mußte. Das konnte vermieden werden, wenn die Hydrierung mit W 6-Raney-Nickel begonnen und später mit Palladium-Aktivkohle fortgesetzt wurde. 3 atü brachten eine wesentliche Erhöhung der Hydriergeschwindigkeit, ohne die Selektivität zu verschlechtern. Triäthylamin als HCl-Fänger bot diesmal¹ gegenüber dem Natriummethylat den Vorteil, daß weniger Nebenprodukte entstanden. Aus **5** wurde mittels der *Schmidt*-Reaktion in guter Ausbeute **6** erhalten.

6 wurde nun mit Benzoylchlorid bzw. o-Chlor-benzoylchlorid in Chloroform mit wasserfr. AlCl₃ in **7 a** bzw. **7 b** verwandelt. Die Entacetylierung zu **7 c** und **7 d** mit konz. H₂SO₄ bzw. äthanol. HCl, die Chloracetylierung zu **7 e** und **7 f** und die *Finkelstein*-Reaktion zu **7 g** und **7 h** verlief analog zu der in der vorhergehenden Mitteilung¹ beschriebenen Reihe. Die Ammonolyse von **7 g** mit konz. NH₃ ergab aber offensicht-

lich wegen der verminderten Cyclisierungsbereitschaft¹ von **7 i** nicht nur **8 a**, sondern das sich aus **7 i** und noch nicht umgesetztem **7 g** bildende sekundäre Amin **9** in etwa gleichen Mengen. Die Ammonolyse von **7 h** lieferte in guter Ausbeute das Amin **7 j**. Die Bildung von sekundärem Amin konnte hier nicht festgestellt werden. Der Ringschluß zu **8 b** erfolgte in Äthanol mit 10% Eisessig als Katalysator. Äthanol allein ergab keinen Ringschluß. Hier dürfte das o-ständige Chlor im Phenylkern von **7 j** den Ringschluß behindern. Das Natriumsalz von **8 b** ließ sich schließlich mit CH_3J in Stellung 1 methylieren.

Experimenteller Teil

2,4,5-Trichlor-3-nitrothiophen (3)

1,29 g 3-Nitrothiophen wurden in ca. 20 ml absol. CHCl_3 gelöst, 0,1 g wasserfr. AlCl_3 zugesetzt und 60 Min. bei 15° Chlor in langsamem Strom eingeleitet. Nun wurde überschüss. Chlor im Vak. abgesaugt, die Reaktionslösung in verd. HCl gegossen, die Phasen getrennt, die wäßr. Phase mit CHCl_3 extrahiert und die vereinigten organ. Phasen mit Natriumthiosulfatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verblieben 2,4 g eines gelben, stark tränenreizenden Öls, das bei 0,07 Torr und 90° (Luftbadtemp.) destilliert wurde und in der Vorlage auskristallisierte. Ausb. 2,16 g (92,5%) gelbliche Kristalle, Schmp. 47—48°.

$\text{C}_4\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$. Ber. C 20,67, Cl 45,75, N 6,02, O 13,76.
Gef. C 20,48, Cl 45,98, N 5,47, O 13,57.

4-Acetyl-2-chlorthiophen (5)

39,0 g (0,2 Mol) 3-Acetyl-2,5-dichlorthiophen (**4**) wurden in 300 ml absol. Methanol gelöst, mit 27,6 ml Triäthylamin versetzt, eine Spatelspitze W6-Raney-Nickel zugegeben und bei 3 Atm. und Raumtemp. 20 Min. hydriert. Dann wurde unterbrochen, 2 Spatelspitzen Pd/Aktivkohle (10%) zugegeben und bis zur Aufnahme von insgesamt 0,21 Mol H_2 hydriert. Die filtrierte Methanollösung wurde in Vak. eingedampft, der Rückstand mit CH_2Cl_2 und Wasser aufgenommen, die organ. Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde bei 9 Torr fraktioniert destilliert. Die Fraktion zwischen 100 und 108° kristallisierte über Nacht größtenteils aus. Ausb. 18,0 g (56%) farblose Kristalle, Schmp. 57,0—58,5°.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{ClOS}$. Ber. C 44,83, H 3,14. Gef. C 45,07, H 3,17.

4-Acetylamino-2-chlorthiophen (6)

57,5 g (0,359 Mol) **5** wurden bei Raumtemp. in 500 ml absol. CHCl_3 gelöst, mit 220 ml konz. Schwefelsäure versetzt und unter leichtem Rühren portionsweise — im Verlauf einer Stde. — 42 g (0,654 Mol) NaN_3 zugegeben, wobei die Temp. unter 25° gehalten wurde. Nach weiteren 8 Stdn. Rühren bei 25° wurde auf Eis gegossen, die Phasen getrennt, die wäßr. Phase mehrmals mit CHCl_3 extrahiert und die vereinigten organ. Phasen mit NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttet. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen des

Lösungsmittels konnten 26,9 g Rohprodukt erhalten werden; aus Benzol 26,5 g (42%) farblose Kristalle, Schmp. 105—107°.

C_6H_6ClNOS . Ber. C 41,03, H 3,44, N 7,97.
Gef. C 41,21, H 3,35, N 8,06.

3-Acetylamino-2-benzoyl-5-chlorthiophen (**7 a**)

3,5 g (0,0199 Mol) **6** wurden, in 150 ml absol. $CHCl_3$ gelöst, mit 2,6 ml (0,0226 Mol) Benzoylchlorid versetzt. Bei 20° wurden nun in Portionen 6 g (0,045 Mol) $AlCl_3$ zugegeben, wobei die Temp. auf 40° anstieg. Nach abschließendem Rühren bei Raumtemp. wurde auf Eis gegossen, die Phasen getrennt, die wäßr. Phase mehrmals mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt, die vereinigten organ. Phasen mit 2N-KOH gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der allmählich kristallisierende Eindampfrückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4,0 g (72%) farblose Nadeln, Schmp. (Äthanol) 81—82°.

$C_{13}H_{10}ClNO_2S$. Ber. C 56,02, H 3,25, N 5,03.
Gef. C 56,06, H 3,54, N 5,13.

3-Acetylamino-5-chlor-2-(o-chlorbenzoyl)-thiophen (**7 b**)

21,7 g (0,124 Mol) **6** wurden in ca. 1000 ml $CHCl_3$ gelöst, mit 24 g (0,137 Mol) o-Chlorbenzoylchlorid versetzt und bei Raumtemp. 41,3 g (0,31 Mol) wasserfr. $AlCl_3$ in Portionen zugegeben. Es wurde unter Rühren 24 Stdn. bei 20° gehalten und dann weitere 2 Stdn. auf 30° erwärmt. Dann wurde auf Eis gegossen, die Phasen getrennt, die wäßr. Phase mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt, die vereinigten organ. Phasen mit Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (40 g) enthielt noch (wenig) o-Chlorbenzoylchlorid und konnte direkt in die nächste Stufe (für **7 d**) eingesetzt werden. Schmp. 124—127° (Äthanol).

$C_{13}H_9Cl_2NO_2S$. Ber. C 49,70, H 2,89, N 4,46.
Gef. C 49,81, H 2,84, N 4,54.

3-Amino-2-benzoyl-5-chlorthiophen (**7 c**)

a) Durch Verseifen von **7 a** in konz. H_2SO_4

1,5 g **7 a** wurden in der Wärme in 15 ml konz. H_2SO_4 gelöst und 7 Min. im sied. Wasserbad erhitzt. Dann wurde auf Eis gegossen, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherphase mit 1N-KOH gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb. 0,90 g (71%) gelbe Kristalle, Schmp. (2mal aus Benzol) 151,5—152°.

$C_{11}H_8ClNO$. Ber. C 55,58, H 3,39, N 5,89.
Gef. C 55,44, H 3,26, N 5,89.

b) Durch Entacetylieren mit äthanol. HCl

12,2 g **7 a** wurden in 160 ml heißem Äthanol gelöst, mit 100 ml konz. $HCl/\text{Äthanol} = 1:1$ versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Äthanol wurde mit Äther aufgenommen und wie oben aufgearbeitet. Ausb. 5,0 g (48%).

3-Amino-5-chlor-2-(o-chlorbenzoyl)-thiophen (**7 d**)

40 g rohes **7 b** wurden in 500 ml heißem Äthanol gelöst, mit 330 ml konz. $HCl/\text{Äthanol} = 1:1$ versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt.

Nach Eindampfen wurde ausgeäthert, die Ätherphase mit 1*N*-NaOH ausgeschüttelt, zur Entfernung von harzigem Produkt über Hyflo filtriert, getrocknet und eingedampft. Das zunächst anfallende Öl wurde mit eiskaltem Äther digeriert und abgesaugt; es konnte in die nächste Stufe eingesetzt werden. Ausb. 20,7 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. (Äthanol) 137—140°.

$C_{11}H_7Cl_2NOS$. Ber. C 48,25, H 2,49, N 5,15.

Gef. C 48,40, H 2,63, N 5,28.

2-Benzoyl-5-chlor-3-chloracetylamino-thiophen (**7e**)

4,25 g (0,017 Mol) **7c** wurden in 70 ml Dioxan gelöst und 7,6 g (0,055 Mol) K_2CO_3 zugegeben. Dann wurden unter Rühren 5 ml (0,0663 Mol) Chloracetylchlorid zugetropft. Nach weiteren 3 Stdn. Rühren bei Raumtemp. wurde in eine K_2CO_3 -Lösung gegossen, der ausfallende kristalline Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4,5 g (80%) blaßgelbe Kristalle, Schmp. 111—114°.

$C_{13}H_9Cl_2NO_2S$. Ber. C 49,69, H 2,89, N 4,46.

Gef. C 49,39, H 2,76, N 4,46.

5-Chlor-3-chloracetylamino-2-(o-chlorbenzoyl)-thiophen (**7f**)

19,7 g (0,0725 Mol) **7d** wurden in 200 ml absol. Dioxan gelöst, 31,0 g (0,224 Mol) K_2CO_3 zugegeben und 19,7 ml (0,247 Mol) Chloracetylchlorid zufließen gelassen. Nach weiteren 3 Stdn. Rühren wurde in K_2CO_3 -Lösung gegossen, das ausfallende krist. Produkt abgesaugt und mit Wasser und eiskaltem Äthanol gewaschen. Ausb. 25 g (99%), Schmp. (Äthanol) 118—119°, blaßgelbe Kristalle.

$C_{13}H_8Cl_3NO_2S$. Ber. C 44,79, H 2,31, N 4,02.

Gef. C 44,30, H 2,24, N 4,20.

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

und α,α' -Imino-di-(3-acetylamino-2-benzoyl-5-chlor-thiophen) (**9**)

4,2 g (0,0134 Mol) **7e** wurden in 30 ml Aceton gelöst, mit 2,1 g (0,014 Mol) NaJ versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Acetons wurde in Wasser/ CH_2Cl_2 aufgenommen, die organ. Phase mit $Na_2S_2O_4$ -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und ohne Isolierung von **7g** mit CH_2Cl_2 auf 110 ml verdünnt. Dann wurde mit 650 ml konz. NH_3 versetzt und bei Raumtemp. 60 Stdn. gerührt. Die organ. Phase wurde dann abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4) und auf 20 ml eingeeengt. Nun wurde mit 2*N*-HCl versetzt und unter Schütteln 100 ml Äther portionsweise zugegeben, wobei ein zunächst ölig anfallendes Hydrochlorid ausfiel, das bald kristallisierte. Die Kristalle wurden filtriert, mit Äther und 2*N*-HCl gewaschen, dann in CH_2Cl_2 und gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung suspendiert und so lange geschüttelt, bis alles in Lösung gegangen war. Die organ. Phase wurde abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand (3,0 g) bestand aus einem Gemisch von **8a** und **9**, dessen Trennung auf dem Wege der präparativen Dünnschichtchromatographie (Kieselgel GF Merck, Schichtdicke 2 mm, Laufmittel: Äther/Benzol = 1:1) gelang. Ausb. 0,95 g **8a**, farblose Nadeln, R_f = 0,25, Schmp. (Benzol) 220—221°.

$C_{13}H_9ClN_2OS$. Ber. C 56,42, H 3,28, N 10,12.

Gef. C 56,27, H 3,25, N 10,14.

Ausb. an **9**: 0,88 g farblose Nadeln, Schmp. (Benzol) 175—176°, $R_f = 0,5$.

$C_{26}H_{19}Cl_2N_3O_4S_2$. Ber. C 54,55, H 3,35, N 7,34.

Gef. C 54,61, H 3,33, N 7,30.

3-Aminoacetylamino-5-chlor-2-(o-chlorbenzoyl)-thiophen (7 j)

25 g (0,0718 Mol) **7 f** wurden in 240 ml Aceton gelöst, 11,7 g (0,0782 Mol) NaJ zugegeben und 1½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nun wurde eingedampft, der Rückstand in Wasser und CH_2Cl_2 aufgenommen, die organ. Phase mit $Na_2S_2O_4$ -Lösung gewaschen, getrocknet und auf etwa 200 ml eingengt. Dann wurde ohne Isolierung von **7 h** mit 1200 ml konz. NH_3 versetzt und 72 Stdn. bei Raumtemp. unter langsamem Rühren reagieren gelassen, die organ. Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingengt. Dann wurde mit 500 ml 2*N*-HCl und wenig Äther portionsweise versetzt, jeweils geschüttelt und stehengelassen. Das sich abscheidende Hydrochlorid von **7 j** wurde abfiltriert, mit $NaHCO_3$ -Lösung und CH_2Cl_2 bis zur klaren Lösung geschüttelt, die organ. Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Ausb. 16,7 g (89%, bez. auf **7 f**) farblose Kristalle, Schmp. (Benzol/Cyclohexan) 119,5—120,5°.

$C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_2S$. Ber. C 47,43, H 3,06, N 8,51.

Gef. C 47,49, H 3,07, N 8,54.

7-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-1,3-dihydro-thieno[3,2—e]1,4-diazepin-2-on (8 b)

16,7 g **7 j** wurden in 330 ml absol. Äthanol gelöst, 17 ml Eisessig zugeetzt und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde filtriert, im Vak. eingedampft, der Rückstand in CH_2Cl_2 und Wasser aufgenommen, die organ. Phase abgetrennt, mit $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Produkt wurde mehrmals mit kaltem CH_2Cl_2 digeriert und abgesaugt. Ausb. 9,2 g (58%) farblose Kristalle, Schmp. (Äthanol) 220°.

$C_{13}H_8Cl_2N_2OS$. Ber. C 50,18, H 2,59, N 9,00.

Gef. C 50,25, H 2,59, N 9,06.

7-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-1-methyl-1,3-dihydro-thieno[3,2—e]-1,4-diazepin-2-on (8 c)

4,0 g (0,0129 Mol) **8 b** wurden in 13,5 ml 0,1*N*-methanol. Natriummethylatlösung gelöst und das Methanol im Vak. abgedampft. Das nun gebildete Natriumsalz von **8 b** wurde in 65 ml DMF gelöst und 0,96 ml (0,0154 Mol) CH_3J zugegeben, wobei sich die Lösung auf 37° erwärmte. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemp. wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand in CH_2Cl_2 und Wasser aufgenommen, die organ. Phase abgetrennt, mit 1*N*-NaOH gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mehrmals mit kaltem Äther digeriert und schließlich aus Cyclohexan mit Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 2,6 g (62%) farblose Kristalle, Schmp. 127—128°.

$C_{14}H_{10}Cl_2N_2OS$. Ber. C 51,71, H 3,10, N 8,61.

Gef. C 51,84, H 3,15, N 8,66.

Die 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 G. Pixner, Mh. Chem. **104**, 1348 (1973).
² O. Hromatka und D. Binder, Mh. Chem. **104**, 1105 (1973).
³ O. Hromatka, D. Binder und P. Stanetty, Mh. Chem. **104**, 920 (1973).
⁴ H. D. Hartough und L. G. Conley, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 3096 (1947).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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