

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

Von

O. Hromatka und D. Binder

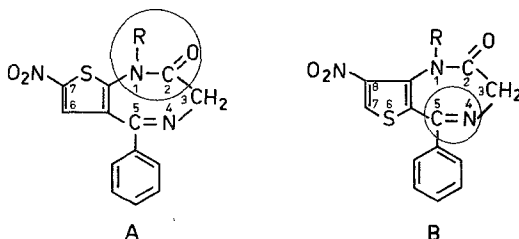
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Österreich

(Eingegangen am 22. November 1972)

Nitro Derivatives of 5-Phenyl-1H-thieno[3.2-e]1.4-diazepin-2(3H)-ones

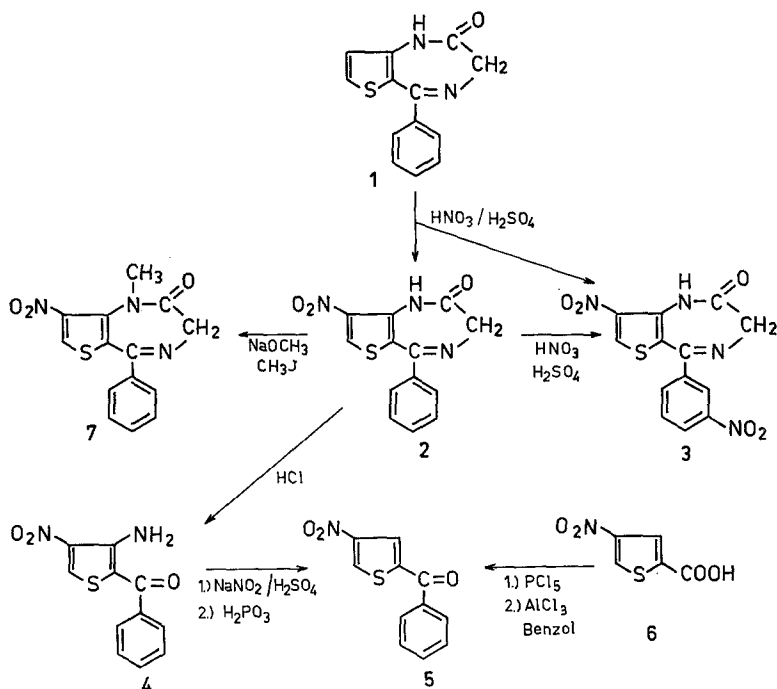
The nitration of the title compound **1** results to a main- and a by-nitroproduct. These were separated and their structure was confirmed by chemical proof.

Das in einer vorangehenden Arbeit¹ beschriebene 5-Phenyl-1*H*-thieno[3,2-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on wurde in Schwefelsäure bei 0° mit berechneten Mengen Nitriersäure nitriert. Wie literaturbekannt² ist und auch unsere Erfahrung an vielen Beispielen gezeigt hat, nehmen Substituenten in Stellung 2 des Thiophens auf die 3- und 5-Stellung starken dirigierenden Einfluß, während Substituenten in Stellung 3 zwar die 2-, aber nicht die 5-Stellung beeinflussen. Während also bei den 1*H*-Thieno-[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-onen³ **A** die Nitrierung wegen der aktivierenden Wirkung der zum Thiophenschwefel α -ständigen NH—CO-Gruppe



glatt in 7-Stellung erfolgte, sollte die Nitrogruppe bei **B** wegen der durch die C=N-Gruppe desaktivierten 7-Stellung in Stellung 8 eintreten. Wir erhielten ein Rohprodukt, dessen Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G; Laufmittel Äther) ein gelbes Hauptprodukt, ein gelbes Nebenprodukt und Ausgangsmaterial zeigte. Da wir mit 10proz. Überschuß an Nitriersäure gearbeitet hatten und noch immer Ausgangsmaterial vor-

handen war, nahmen wir von vornherein an, daß es sich beim Hauptprodukt um **2**, beim Nebenprodukt um die Dinitroverbindung handeln könnte. Da durch Umkristallisieren keine Trennung erreicht wurde, versuchten wir, die Nitroprodukte auf Grund ihrer unterschiedlichen Basizität (Nitrogruppe im Phenylkern bei **3**) zu trennen. Tatsächlich gingen in 0,1*n*-HCl **1** und **2** gerade noch in Lösung, während **3** schon ungelöst blieb. **2** ließ sich dann durch Umkristallisieren von **1** trennen.



Da das NMR-Spektrum des isolierten **2** keine eindeutige Aussage über die Position der Nitrogruppe zuließ, beschlossen wir, eine chemische Beweisführung durchzuführen. Dazu wurde **2** durch Rückflußerhitzen mit äthanol. HCl in **4** übergeführt. **4** ließ sich diazotieren und mit H_2PO_3 zu **5** reduzieren. Diese Verbindung konnte durch Schmp. und IR-Spektren mit einer durch Umsetzen der literaturbekannten 4-Nitro-thiophen-2-carbonsäure (**6**)⁴ in Benzol mit PCl_5 und AlCl_3 (wasserfr.) erhaltenen Verbindung **5** identifiziert werden.

Da das angenommene Dinitroprodukt auch durch Nitrieren von **2** erhalten wurde und bei der KMnO_4 -Oxidation *m*-Nitrobenzoesäure ergab, war auch seine durch **3** wiedergegebene Struktur gesichert.

Setzt man das Natriumsalz von **2** mit Methyljodid um, so wird Verbindung **7** erhalten.

Experimenteller Teil

8-Nitro-5-phenyl-1*H*-thieno[3,2-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on (2)
und 8-Nitro-5-(3-nitrophenyl)-1*H*-thieno[3,2-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on (3)

41,1 g **1** wurden in 230 ml konz. H_2SO_4 bei 0° unter Rühren eingetragen. Gekühlt wurde während des ganzen Versuchs durch Eintragen von Trockeneis in die Lösung. Sobald sich alles gelöst hatte, wurde auf — 10° abgekühlt und das Nitriergemisch, bestehend aus 11,5 ml HNO_3 ($D = 1,42$) und 18 ml konz. H_2SO_4 während 20 Min. zugetropft, wobei die Temp. 0° nicht überschritt. Dann wurde noch 1 Stde. bei 0 bis — 5 °C gerührt, die Lösung in 6 l Eiswasser gegossen und mit NaHCO_3 neutralisiert. Das ausfallende kristalline Produkt wurde abgesaugt und in 2 l CH_2Cl_2 gelöst. Um eine möglichst vollständige Trennung von **2** und **3** durch die Unterschiede der Basizität zu erreichen, wurden jeweils beide Verbindungen durch Salzsäure in die Hydrochloride verwandelt. Durch Verdünnen mit Wasser — Einstellen auf 0,1*n*-HCl — blieben nur **2** und das Ausgangsmaterial als Salze gelöst. Der Prozeß mußte öfters wiederholt werden, so daß sich folgende, durch Versuche erarbeitete Arbeitsweise als nötig erwies. Es wurde demnach die CH_2Cl_2 -Lösung mit 100 ml 2*n*-HCl geschüttelt, dann 1,9 l Wasser zugegeben, durchgeschüttelt, 2 l Äther zugegeben, durchgeschüttelt, die wäßr. Phase abgetrennt und mit Äther gewaschen. Die mit dem Waschäther vereinigte org. Phase wurde mit 30 ml 2*n*-HCl geschüttelt, 570 ml Wasser zugesetzt, durchgeschüttelt, die wäßr. Phase abgetrennt und ausgeäthert. Diese Operation wurde noch 4mal wiederholt. Die vereinigten salzsauren Phasen wurden mit NaHCO_3 neutralisiert, das kristallin ausfallende **2** abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert; Ausb. 28 g, Schmp. 215° (Zers.).

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 54,35, H 3,16, N 14,63.

Gef. C 54,50, H 2,97, N 14,49.

Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand bestand aus 3,5 g reinem **3**. Die Substanz schmolz nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 230° unter Zers.

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 46,99, H 2,43. Gef. C 47,09, H 2,58.

3 aus 2

0,36 g **2** wurden bei 0° in 4 ml konz. H_2SO_4 gelöst und Nitriersäure, bestehend aus 0,15 ml HNO_3 ($D = 1,42$) und 0,3 ml H_2SO_4 zugegeben. Nach 1 Stde. Rühren bei 0° wurde auf Eis gegossen, mit NaHCO_3 neutralisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde getrocknet und eingedampft. Der kristalline Eindampfrückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert; Ausb. 0,25 g. Diese Substanz konnte durch Mischschmp. und identische IR-Spektren mit **3** identifiziert werden.

3-Amino-2-benzoyl-4-nitrothiophen (**4**)

1,0 g **2** wurden unter Erwärmen in 60 ml Äthanol gelöst und 60 ml 6*n*-HCl zugesetzt. Die anfangs klare Lösung wurde 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich feine Kristallnadeln abschieden. Nun wurden 120 ml Wasser zugegeben, der Kristallbrei abgesaugt und mit Wasser und kaltem Äthanol gewaschen; Ausb. 0,7 g, gelbe Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 176—177°.

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 53,22, H 3,25, N 11,28.

Gef. C 53,08, H 3,25, N 11,31.

2-Benzoyl-4-nitrothiophen (5)a) *Aus 4-Nitrothiophen-2-carbonsäure* (6)

8,0 g **6** wurden in 145 ml absol. Benzol mit 11,3 g PCl_5 2 Stdn. bei 65—70 °C gerührt. Dann wurde die Lösung auf 25° abgekühlt, 27,2 g wasserfr. AlCl_3 zugegeben und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 100 g Eis und 100 ml konz. HCl zersetzt und — nach Abklingen der heftigen Reaktion — am Wasserbad einige Zeit erwärmt. Die Benzolphase wurde abgetrennt, mit 0,5*n*-NaOH mehrmals ausgeschüttelt, getrocknet und eingengt. Die eingengte Lösung wurde auf eine Säule ($\phi = 3$ cm), die 60 cm hoch mit Kieselgel (0,2—0,5 mm) gefüllt war, gebracht und mit 1500 ml Benzol eluiert. Von den 15 Fraktionen zu je 100 ml wurde die 4. bis 11. vereinigt und eingedampft. Der kristalline Rückstand — 0,7 g **5** — wurde aus Äthanol 2mal umkristallisiert und schmolz bei 121,5—123°.

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$. Ber. C 56,64, H 3,03, N 6,01.

Gef. C 56,49, H 3,02, N 6,07.

b) *Aus 4*

1,24 g **4** wurden in 5 ml konz. H_2SO_4 gelöst und unter Umschwenken mit 2,1 ml Wasser versetzt. Dann wurde auf — 10° abgekühlt und eine Lösung von 0,5 g NaNO_2 in 1 ml Wasser unter die Oberfläche der Lösung langsam eingeleitet und noch etwa 15 Min. bei — 10 °C gerührt. Nun wurde etwas Harnstoff zugesetzt, die Lösung mit Eiswasser auf 70 ml verdünnt und unter starkem Rühren in 40 g auf — 5° gekühlte 50proz. H_2PO_3 gegossen. Dann wurde noch 6 Stdn. bei 0° weitergerührt, die gelbe Kristallaufschlämmung mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mehrmals mit 2*n*-NaOH ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand 0,7 g wurde 2mal aus Äthanol umkristallisiert und durch Schmp., Mischschmp. und IR-Spektren mit der nach dem Weg a) erhaltenen Substanz **5** identifiziert.

*1-Methyl-8-nitro-5-phenyl-1H-thienof[3,2-*e*]1,4-diazepin-2(3H)-on* (7)

0,38 g **2** wurden in 1,4 ml 1*n*-methanol. NaOCH_3 -Lösung gelöst, im Vak. eingedampft, mit 6 ml DMF aufgenommen und mit 0,15 ml CH_3J versetzt. Nach 5 Stdn. bei Raumtemp. wurde im Vak. eingengt, mit CH_2Cl_2 — H_2O aufgenommen, die org. Phase zuerst mit 0,5*n*-NaOH, dann mehrmals mit 2*n*-HCl ausgeschüttelt und die vereinigten salzsauren Phasen mit NaHCO_3 neutralisiert. Die ausfallenden Kristalle wurden filtriert, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol (Aktivkohle) umkristallisiert; Ausb. 0,20 g, Schmp. 183,5—185,5°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 55,81, H 3,68. Gef. C 56,04, H 3,60.

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**, 973 (1973).
- ² J. L. Goldfarb, J. B. Volkenstein und L. I. Belenky, Angew. Chem. **80**, 547 (1968).
- ³ O. Hromatka und D. Binder, Mh. Chem. **104**, 704 (1973).
- ⁴ P. Reynaud und R. Delaby, Bull. Soc. chim. France **1955**, 1614.