

Über Synthese und Strukturbeweis von substituierten 5-Phenyl-1 *H*-thieno[3,4—*e*]1,4-diazepin-2(3 *H*)-onen

Von

O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger

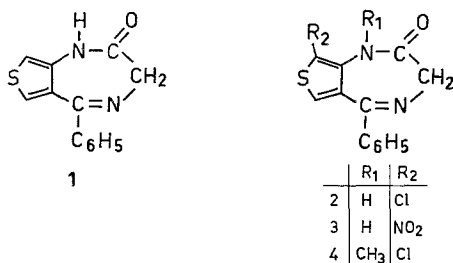
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Österreich

(Eingegangen am 22. November 1972)

*Synthesis and Proof of Structure of Substituted 5-Phenyl-1H-thieno[3,4—*e*]1,4-diazepin-2(3H)-ones*

Chlorination and nitration of 5-phenyl-1*H*-thieno-[3,4—*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-one (**1**) are described. It is proved by unambiguous synthesis of the chloro derivative that electrophilic substitution of **1** occurs in position 8. Chlorinated **1** is methylated in position 1.

In Fortsetzung unserer Arbeiten über Thieno[3,4—*e*]1,4-diazepine haben wir 5-Phenyl-1*H*-thieno[3,4—*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on (**1**)¹ der elektrophilen Substitution, u. zw. am Beispiel der Chlorierung und Nitrierung, unterzogen.

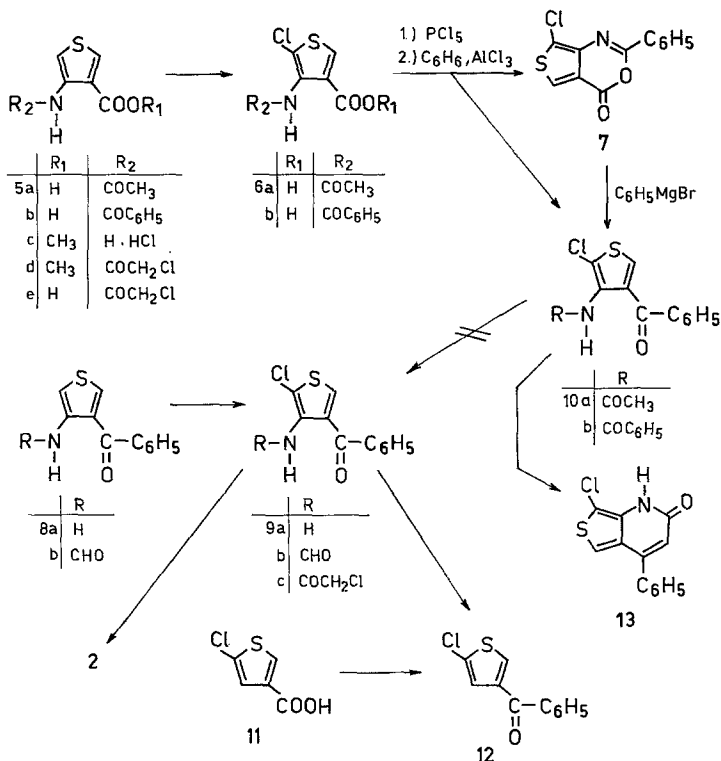


Auf Grund der sehr leichten elektrophilen Substituierbarkeit der Wasserstoffatome in den beiden Positionen 6 und 8 der Verbindung **1**, mußten zur Monochlorierung und Mononitrierung von **1** sehr schonende Bedingungen eingehalten werden. Überdies wurde stets nur mit einem geringfügigen Überschuß an Reagens gearbeitet.

Die Chlorierung von **1** erfolgte in sied. CHCl₃ mittels SO₂Cl₂, die Nitrierung in konz. Schwefelsäure bei — 10° durch rauch. Salpetersäure. Beide

Reaktionen führten zu Monosubstitutionsprodukten, denen auf Grund allgemeiner Erkenntnisse über die Orientierung der Drittsubstitution am Thiophen, die Strukturen **2** und **3** als die wahrscheinlichsten zugeordnet wurden.

2 wurde in ähnlicher Weise, wie für **1** schon früher¹ beschrieben, in Position 1 methyliert und gab **4**.



Zum Zwecke eines exakten chemischen Strukturbeweises für **2** und damit durch Analogieschluß auch für **3** wurde die Synthese von **9 a** angestrebt.

Von **9 a** sollte durch die Reaktionsfolgen **9 a** → **9 c** → **2** und **9 a** → **12** sowie **11** → **12** die Struktur von **2** in Bezug zur schon bekannten Säure **11** gebracht und damit die Position des Chloratoms in **2** eindeutig festgelegt werden.

9 a erwies sich jedoch vorerst als nicht leicht zugänglich. Der hydrolytische Abbau von **2** gab sowohl in saurem als auch in alkalischem Medium völlige Zersetzung. Chlorierung von **8 a**¹ lieferte auch unter den schonendsten Bedingungen keine faßbaren Reaktionsprodukte.

Auf Grund dieser Ergebnisse schien es zweckmäßig, zur Synthese von **9 a** von dessen N-acylierten Derivaten auszugehen, diese in einer geeigneten Vorstufe, in der die elektrophile Substitution voraussichtlich das in 5-Stellung substituierte Produkt liefern würde, zu chlorieren und sodann zu **9 a** zu hydrolysieren.

Vorerst wurde, von der in einer vorangegangenen Arbeit¹ bereits beschriebenen Verbindung **5 a** ausgehend, durch Chlorierung mit Sulfurylchlorid in Chloroform **6 a** dargestellt. Zum Beweis, daß in **6 a** das Halogen in den Kern eingetreten war, wurde die Reaktionsfolge **5 c** → **5 d** → **5 e**³ ausgeführt. **5 e** war mit **6 a** nicht identisch.

Weiters wurde aus **6 a** über dessen Säurechlorid nach *Friedel—Crafts* **10 a** dargestellt. **10 a** lieferte bei der alkalischen Hydrolyse¹ **13**, bei saurer Hydrolyse jedoch ausschließlich Zersetzungsprodukte und kein **9 a**.

Um einer vermuteten, besonderen Instabilität von **9 a** gegenüber wäßrigen Säuren auszuweichen, wurde **10 b** hergestellt mit dem Ziele, durch dessen alkalische Hydrolyse **9 a** zu gewinnen.

Chlorierung von **5 b**¹ mittels der ber. Menge an Sulfurylchlorid in Eisessig lieferte **6 b**, von dem aus in der im Prinzip bei der entsprechenden chlorfreien Verbindung bereits beschriebenen Weise¹ die Reaktionsfolge **6 b** → **7** → **10 b** bzw. **6 b** → **10 b** zum Ziele führten. Zum Unterschied von der früher¹ beschriebenen chlorfreien Verbindung lieferte **6 b** bei der Umsetzung mit Phosphorpentachlorid und Aluminiumchlorid in siedendem Benzol nach einer Reaktionszeit von 45 Min. fast äquimolare Mengen an **7** und **10 b**, wobei fast alles Ausgangsmaterial verbraucht war. Bei Verlängerung der Reaktionsdauer auf 4 Stdn. reagierte alles vorerst gebildete **7** mit Benzol zu **10 b**. Zur rationalen Synthese von **10 b** konnte auch auf die *Grignard*-Reaktion von **7** mit Phenylmagnesiumbromid zurückgegriffen werden.

Alkalische Hydrolyse von **10 b** ergab jedoch ebenfalls nicht **9 a**, sondern nur Zersetzungsprodukte.

Die Synthese von **9 a** gelang ausgehend von **8 a** durch Formylierung mit wasserfreier Ameisensäure zu **8 b**, Chlorierung von **8 b** mittels Sulfurylchlorid in Chloroform zu **9 b** und Abspaltung des Formylrestes aus **9 b** mittels methanolischer Salzsäure. Dabei fiel nach kurzem Erhitzen das Hydrochlorid von **9 a** kristallin an. Um über **9 a** auch die Strukturen von **10 a** und **6 b** beweisen zu können, wurde das Hydrochlorid von **9 a** mittels Acetylchlorid bzw. Benzoylchlorid und Kaliumcarbonat in Dioxan zu **10 a** bzw. **10 b** umgesetzt.

Die freie Base **9 a** erwies sich als gelbes, sehr instabiles Öl, welches sich an der Luft schon bei Zimmertemperatur in kurzer Zeit zu einem schwarzen, festen Produkt zersetzte.

Der Austausch der schwach basischen Aminogruppe in **9 a** gegen

Wasserstoff erfolgte durch Diazotierung in konz. Schwefelsäure mittels konz. Natriumnitritlösung und Reduktion des Diazoniumsalzes mit unterphosphoriger Säure. Um die Identität des so erhaltenen **12** zu beweisen, wurde die von *Campaigne* und *Bourgeois*² beschriebenen Säure **11** über ihr Säurechlorid nach *Friedel—Crafts* ebenfalls in **12** übergeführt. Die auf beiden Wegen erhaltenen Produkte waren nach IR-Spektrum und Mischschmp. identisch.

Somit konnte die angenommene Stellung des Chloratoms in **9 a** und dadurch auch in allen anderen neu beschriebenen Verbindungen bewiesen werden, da diese mit **9 a** durch Synthese in Beziehung gebracht werden konnten.

Die noch ausstehende Synthese von **2** aus **9 a** erfolgte, in einer im Prinzip bereits beschriebenen Weise¹, über das chloracetylierte Produkt **9 c**. Ammonolyse des durch *Finkelstein*-Reaktion mit Natriumjodid aus **9 c** erhaltenen Jodderivates mit einem siedenden Gemisch von flüssigem Ammoniak und Methylenchlorid lieferte sofort **2**.

Die sehr rasche Bildung von **2**, die zum Unterschied zu der erst nach 50 Std. in siedendem Äthanol vollständigen Zyklisierung zu **1** schon in der Kälte erfolgte, kann durch ein den Ringschluß begünstigendes Verdrängen der Aminoacetylaminogruppe in Richtung zur Carbonylgruppe durch das benachbarte Chloratom erklärt werden.

Experimenteller Teil

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

3,5 g **1** wurden in 100 ml absol. CHCl_3 gelöst und mit einer Lösung von 2,0 g SO_2Cl_2 in 30 ml absol. CHCl_3 versetzt, die Mischung (gelber Niederschlag) sodann 1 Stde. gekocht, mit Wasser extrahiert, die wäßr. Phase durch Ausschütteln mit Äther gereinigt und mit NaHCO_3 neutralisiert. Der ausgefallene kristalline Niederschlag wurde aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Prismen, Schmp. 209—210° (unter Zers.), Ausb. 3,2 g.

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}$. Ber. C 56,42, H 3,28, Cl 12,81.

Gef. C 56,26, H 3,00, Cl 12,86.

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

3,3 g **1** wurden in 30 ml konz. H_2SO_4 bei 0° gelöst, mit 10 ml konz. H_2SO_4 , die 0,86 g HNO_3 ($d = 1,42$) enthielt, bei — 5° versetzt und 30 Min. bei — 5° bis 0° gehalten. Dann wurde auf Eis gegossen und mit NaHCO_3 neutralisiert. Der Niederschlag wurde aus Äthanol (Aktivkohle) umkristallisiert und gab farblose Nadeln, Schmp. 195—197° (unter Zers.), Ausb. 1,5 g.

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 54,35, H 3,15, N 14,63.

Gef. C 54,39, H 3,18, N 14,35.

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

1,4 g **2** wurden mit 0,27 g NaOCH_3 in Methanol gelöst, im Vak. eingedampft, der Rückstand in absol. DMF aufgenommen und mit 0,73 g

CH₃J versetzt. Nach 16stdg. Stehen bei Raumtemp. wurde das DMF im Vak. abgedampft, der Rückstand mit CH₂Cl₂ und 2*n*-NaOH aufgenommen, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit etwas Äther digeriert, filtriert und aus Cyclohexan umkristallisiert; farblose Prismen, Schmp. 150°, Ausb. 1,1 g.

C₁₄H₁₁ClN₂OS. Ber. C 57,83, H 3,81, N 9,63.

Gef. C 58,15, H 3,91, N 9,60.

3-(4-Chloracetylamino-5-chlor-thienyl)-phenyl-ke-ton (9 c)

5,0 g des Hydrochlorides von 9 a wurden mit 2,6 g Chloracetylchlorid, 11,0 g K₂CO₃ und 100 ml Dioxan 3 Stdn. gerührt. Danach wurde in überschüss. konz. NaHCO₃-Lösung gegossen, der Niederschlag in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die org. Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus Äthanol (+ Aktivkohle) farblose Prismen, Schmp. 148—149°, Ausb. 4,4 g.

C₁₃H₉Cl₂NO₂S. Ber. C 49,77, H 2,89, N 4,46.

Gef. C 49,38, H 2,85, N 4,73.

Umsetzung von 9 c mit Ammoniak zu 2

4,0 g 9 c wurden mit 30 ml CH₂Cl₂ und 40 ml flüss. NH₃ 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde NH₃ abdestilliert und die org. Phase mit 2*n*-HCl erschöpfend extrahiert. Die wäßr. Phase wurde unter Eiskühlung mit NaOH neutralisiert, der entstandene Niederschlag in CH₂Cl₂ aufgenommen, die org. Phase getrocknet und eingedampft; aus Äthanol farblose Prismen, Schmp. 209—210° (unter Zers.), Ausb. 3,0 g.

3-(5-Chlorthienyl)-phenyl-ke-ton (12) aus 11

1,63 g 5-Chlor-3-thiophencarbonsäure (11) wurden mit 2,08 g PCl₅ in 300 ml absol. Benzol 30 Min. gekocht. Die gelbe Lösung wurde auf Zimmertemp. gekühlt, 4,0 g AlCl₃ zugegeben, 4 Stdn. gekocht, abgekühlt und mit Eiswasser zersetzt; die org. Phase wurde mit 2*n*-HCl, Wasser und NaHCO₃-Lösung extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand ging im Hochvak. bei 10⁻³ Torr und 90° (Luftbadtemp.) über. Das Destillat erstarrte in der Vorlage und wurde zur Analyse aus *P*A umkristallisiert. Farblose Prismen, Schmp. 67—69°, Ausb. 0,92 g.

C₁₁H₇ClOS. Ber. C 59,33, H 3,17. Gef. C 59,32, H 3,27.

Diazotierung und Reduktion von 9 a zu 12

1,75 g des Hydrochlorides von 9 a wurden in 6,4 ml konz. H₂SO₄ bei 0° gelöst und bei 0° 2,7 ml Wasser tropfenweise zugegeben. Sodann wurde bei — 8° eine Lösung von 0,46 g NaNO₂ in 1,2 ml Wasser so langsam zutropft, daß die Temp. nicht stieg und keine nitrosen Gase entwickelt wurden. Nach Beendigung des Zutropfens wurde mit 80 ml Eiswasser verdünnt, die klare Lösung unter heftigem Rühren in 41 ml einer auf 0° gekühlten etwa 50proz. Lösung von unterphosphoriger Säure gegossen und 2 Stdn. bei 0° gerührt. Nach weiteren 3 Stdn. Rühren bei Zimmertemp. wurde mit Äther extrahiert, dieser getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab nach Hochvakuumdestillation farblose Kristalle, Schmp. 67—68°, Ausb. 1,3 g.

4-Acetylamino-5-chlor-3-thiophencarbonsäure (6 a)

18,5 g 4-Acetylamino-3-thiophencarbonsäure (**5 a**)¹ wurden in 500 ml absol. CHCl_3 suspendiert und in der Siedehitze unter kräftigem Rühren 13,5 g SO_2Cl_2 , gelöst in 50 ml absol. CHCl_3 , binnen 30 Min. zugetropft. Nach weiteren 60 Min. Kochen wurde das auf Zimmertemp. gekühlte Reaktionsgemisch filtriert. Umkristallisation aus Essigester ergab farblose Prismen, Schmp. 203—205° (unter Zers.), Ausb. 17,2 g.

$\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_3\text{S}$. Ber. C 38,28, H 2,75, Cl 16,14.

Gef. C 38,24, H 2,76, Cl 16,01.

3-(4-Acetylamino-5-chlorthienyl)-phenyl-keton (10 a)

34,6 g **6 a** und 33,3 g PCl_5 wurden in 350 ml absol. Benzol bei Zimmertemp. 15 Min. gerührt. Dann wurde noch 10 Min. gekocht, anschließend auf Zimmertemp. abgekühlt und 67 g AlCl_3 zugegeben, langsam erwärmt und schließlich 4 Stdn. gekocht. Nach Zersetzung mit Eis, Extraktion der org. Phase mit 2*n*-HCl, Wasser und einer gesätt. NaHCO_3 -Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels verblieb ein kristalliner Rückstand, der aus Essigester farblose Prismen, Schmp. 135—136°, gab; Ausb. 25,7 g.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$. Ber. C 55,82, H 3,60, Cl 5,01.

Gef. C 55,89, H 3,72, Cl 4,93.

*7-Chlor-4-phenyl-1*H*-thieno[3,4—b]pyridin-2-on (13)*

2 g **10 a** wurden mit 15 ml 20proz. äthanol. KOH 30 Min. gekocht. Danach wurde in Wasser gegossen, die erhaltenen Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 211°, Ausb. 1,7 g.

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClNOS}$. Ber. C 59,66, H 3,08, N 5,35.

Gef. C 59,50, H 3,09, N 5,49.

4-Benzoylamino-5-chlor-3-thiophencarbonsäure (6 b)

In eine Lösung von 10,0 g 4-Benzoylamino-3-thiophencarbonsäure **5 b**¹ in 400 ml Eisessig wurden bei 40° genau 2,88 g Chlorgas eingeleitet. Danach wurde die Lösung im Vak. zur Trockene gedampft. Der Rückstand gab aus Essigester farblose Nadeln, Schmp. 187—189° (Ausb. 9,1 g).

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNO}_3\text{S}$. Ber. C 51,16, H 2,86, N 4,97.

Gef. C 51,12, H 2,83, N 5,06.

*7-Chlor-2-phenyl-4*H*-thieno[3,4—d][1,3]-oxazin-4-on (7)*

9,0 g **6 b** wurden in 100 ml Ac_2O 45 Min. gekocht, im Vak. zur Trockene gedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 195°; Ausb. 8,0 g.

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$. Ber. C 54,66, H 2,29, N 5,31.

Gef. C 54,58, H 2,26, N 5,46.

3-(4-Benzoylamino-5-chlorthienyl)-phenyl-keton (10 b)

6,2 g **7** wurden in 300 ml absol. Benzol gelöst, 100 ml absol. Äther zugegeben und bei 30° eine Grignard-Lösung aus 4,7 g $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$ und 0,73 g Magnesiumspänen und 50 ml Äther zugetropft. Anschließend wurde noch

2,5 Stdn. bei 30° gerührt und danach 30 Min. gekocht. Sodann wurde auf 20° gekühlt, mit 2*n*-HCl zersetzt, die org. Phase mit Wasser, 2*n*-KOH und wieder mit Wasser extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab bei 10⁻³ Torr und 200 °C (Luftbadtemp.) 3,6 g eines farblosen, erstarrenden Öles.

C₁₈H₁₂ClNO₂S. Ber. C 63,26, H 3,54, N 4,09.

Gef. C 63,10, H 3,64, N 4,18.

Friedel—Crafts-Reaktion des Säurechlorides von 6 b mit Benzol

3,3 g **6 b** wurden mit 2,5 g PCl₅ in 100 ml absol. Benzol 30 Min. gekocht, auf 60° abgekühlt und 4,8 g AlCl₃ zugegeben. Nach 45 Min. Kochen wurde mit Eiswasser zersetzt, die org. Phase abgetrennt, mit 2*n*-HCl, Wasser und NaHCO₃-Lösung extrahiert, getrocknet und eingedampft. Aus dem erhaltenen Gemisch von **7** und **10 b** wurden 0,8 g **7** durch Kristallisation aus Essigester rein abgetrennt. Die Filtrate wurden eingedampft, in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und über eine Säule (40 × 2 cm), Sorptionsmittel Kieselgel (0,2 bis 0,5 mm), Laufmittel Benzol, getrennt. **7** befand sich in den ersten Fraktionen. Es wurden insgesamt 1,2 g **7** und 1,4 g **10 b** erhalten.

Bei einem gleichen Ansatz wurden nach Verlängerung der Reaktionsdauer auf 4 Stdn. (wonach im Chromatogramm kein **7** mehr gefunden wurde), nach Aufarbeitung und Destillation in bereits beschriebener Weise, 2,0 g reines **10 b** als erstarrtes Öl gewonnen.

4-Chloracetylamino-3-thiophencarbonsäuremethylester (5 d)

19,4 g 4-Amino-3-thiophencarbonsäuremethylesterhydrochlorid (**5 c**)³ wurden mit 22,6 g Chloracetylchlorid, 41,4 g K₂CO₃ und 100 ml absol. Dioxan 4 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch in 500 ml Wasser gegossen und die wäßr. Phase mit 500 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknung mit Na₂SO₄ und Entfernung des Lösungsmittels erhielt man durch Kristallisation aus Cyclohexan oder Methanol 20,4 g farblose Prismen, Schmp. 105—106°.

C₈H₈ClNO₃S. Ber. C 41,12, H 3,45, N 5,99.

Gef. C 41,29, H 3,40, N 5,96.

4-Chloracetylamino-3-thiophencarbonsäure (5 e)

10,0 g **5 d** wurden mit 100 ml 1*n*-KOH 15 Min. kräftig gerührt, filtriert und das Filtrat mit konz. HCl unter Eiskühlung angesäuert. Der Niederschlag wurde aus Äthanol/Wasser 1 : 1 umkristallisiert und gab farblose lange Nadeln, Schmp. 185—187°; Ausb. 6,3 g.

C₇H₆ClNO₃S. Ber. C 38,28, H 2,75, N 6,38.

Gef. C 38,43, H 2,69, N 6,38.

3-(4-Formylaminothienyl)-phenyl-ke-ton (8 b)

18,1 g 3-(4-Aminothienyl)-phenyl-ke-ton (**8 a**)¹ wurden in 500 ml 98proz. HCOOH 30 Min. gekocht. Die rote Lösung wurde im Vak. zur Trockene gedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und die org. Phase mit NaHCO₃-Lösung mehrfach extrahiert. Nach Trocknung mit Na₂SO₄ wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. 16,6 g

farblose Nadeln, Schmp. 110°. Zur Analyse wurde bei 10⁻³ Torr und 150° (Luftbadtemp.) destilliert.

C₁₂H₉NO₂S. Ber. C 62,32, H 3,92, N 6,06.
Gef. C 62,26, H 3,93, N 6,03.

3-(5-Chlor-4-formylaminothienyl)-phenyl-ke-ton (9 b)

11,4 g **8 b** wurden in 250 ml sied. absol. CHCl₃ gelöst und 6,7 g SO₂Cl₂ in 50 ml absol. CHCl₃ innerhalb 30 Min. zugetropft. Danach wurde weitere 15 Min. gekocht, sodann die Lösung im Vak. zur Trockene gedampft und das verbliebene rote Öl zur Analyse im Hochvak. destilliert, wobei jedoch geringe Zersetzung erfolgte. Sdp._{0,001} 170 °C (Luftbadtemp.), Ausb. 6,3 g.

C₁₂H₈ClNO₂S. Ber. C 54,24, H 3,04, N 5,27.
Gef. C 53,82, H 3,02, N 5,32.

3-(3-Amino-5-chlorthienyl)-phenyl-ke-ton-hydrochlorid (Hydrochlorid von 9 a)

Das aus 11,4 g **8 b** erhaltene rohe **9 b** wurde mit 450 ml einer 5*n*-Lösung von HCl-Gas in absol. Methanol 15 Min. gekocht. Anschließend wurde auf das halbe Volumen im Vak. eingengt und bei 0° auskristallisieren gelassen. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit eiskaltem Methanol und Äther gewaschen. Man erhielt 10,4 g farbloser Kristalle, Schmp. 130—135° (unter Zers.).

C₁₁H₈ClNOS · HCl. Ber. C 48,19, H 3,31, N 5,11.
Gef. C 48,16, H 3,28, N 5,16.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien durchgeführt; die Schmelzpunkte wurden nach Kofler bestimmt.

Literatur

- ¹ O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, Mh. Chem. **104**, 1513 (1973).
- ² E. Campaigne und R. C. Bourgeois, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2445 (1954).
- ³ L. C. Cheney und J. R. Piening, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 651 (1946).