

Synthese von 6,8-Dimethyl-1*H*-thieno[3,4-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-onen

Klaus Grohe*) und Helmut Heitzer**)

Wissenschaftliches Hauptlaboratorium und Ingenieurabteilung Angewandte Physik der Bayer AG,
D-5090 Leverkusen-Bayerwerk

Eingegangen am 22. April 1977

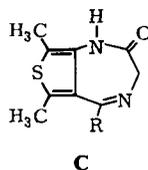
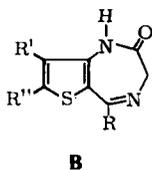
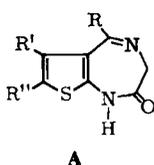
Ausgehend vom 2,5-Dimethylthiophen (1) wird die Synthese der 6,8-Dimethyl-1*H*-thieno[3,4-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-one 10 beschrieben. Einige spektroskopische Daten der Reaktionsprodukte werden angegeben.

Synthesis of 6,8-Dimethyl-1*H*-thieno[3,4-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ones

Starting from 2,5-dimethylthiophene (1) the synthesis of the 6,8-dimethyl-1*H*-thieno[3,4-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ones 10 is described. Some spectroscopic data of the reaction products are given.

Aus der Stoffklasse der 1,4-Benzodiazepine sind hervorragende Tranquilizer hervorgegangen¹⁾. Die Chemie dieser Verbindungen wurde daher eingehend untersucht²⁾.

Vor einiger Zeit haben wir den Benzolkern der 1,4-Benzodiazepine durch Heteroringe, insbesondere den Thiophenring zu ersetzen versucht. Nach Inangriffnahme dieser Arbeiten wurde die Synthese von Thieno[2,3-*e*] sowie Thieno[3,2-*e*][1,4]diazepinen (A bzw. B) bekannt³⁾. Wir haben uns daher der Synthese der Thieno[3,4-*e*][1,4]diazepine^{4,5)} C zugewandt.



*)Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

***)Herrn Prof. Dr. Otto Bayer zum 75. Geburtstag gewidmet.

1) L. O. Randall und B. Kappel, *Biochem. Pharmacol.* **6**, 16 (1961).

2) L. H. Sternbach, *Angew. Chem.* **83**, 70 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 34 (1971).

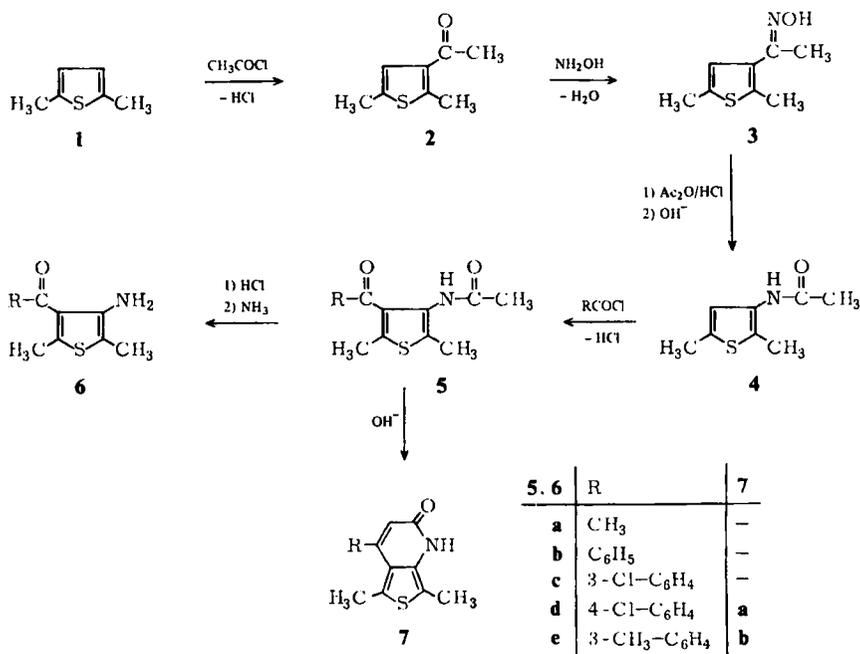
3) *Inyag AG* (Erf. O. Hromatka und D. Binder), D. O. S. 1961727 (3. Sept. 1970) [*Chem. Abstr.* **74**, 31782p (1971)].

4) *Bayer AG* (Erf. K. Grohe, F. Hoffmeister und W. Wuttke), D. O. S. 2047013 (24. Sept. 1970) [*Chem. Abstr.* **77**, 62033m (1972)].

5) O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, *Monatsh. Chem.* **104**, 1513, 1599 (1973); *Monatsh. Chem.* **105**, 123, 135 (1974). Diese Autoren haben inzwischen weitere Thieno[3,4-*e*][1,4]diazepin-Synthesen veröffentlicht.

Zum Aufbau des Bicyclus **C** benötigen wir noch nicht beschriebene 3-Acyl-4-aminothiophene. Da Thiophen bei elektrophilen Reaktionen bekanntlich bevorzugt in 2- und 5-Stellung reagiert⁶⁾, die Einführung der Acyl- und Aminogruppe in 3- bzw. 4-Stellung daher nicht ohne weiteres möglich ist, haben wir das in 2- und 5-Stellung „blockierte“, aus Acetylaceton und Diphosphorpentasulfid⁷⁾ oder Schwefelwasserstoff/Chlorwasserstoff⁸⁾ leicht zugängliche 2,5-Dimethylthiophen (**1**) als Ausgangsmaterial verwendet. Friedel-Crafts-Acylierung von **1** mit Acetylchlorid/ Zinn-tetrachlorid führt in über 90proz. Ausbeute zum 3-Acetyl-2,5-dimethylthiophen⁹⁾ (**2**).

Das von **2** in fast quantitativer Ausbeute erhaltene Oxim **3**⁹⁾ haben wir dann der Beckmann-Umlagerung unterworfen. Während mit konz. Schwefelsäure teilweise Zersetzung und mit Phosphorpentachlorid¹⁰⁾ eine zu heftige, bei größeren Ansätzen unkontrollierbare Reaktion eintritt, wird mit Chlorwasserstoff/Acetanhydrid bei 20–50°C das 3-Acetamidothiophen **4** in sehr guter Ausbeute (ca. 90%) erhalten.



6) J. Hine, *Reaktivität und Mechanismus in der organischen Chemie*, 1. deutsche Aufl., S. 348, Thieme, Stuttgart 1960.

7) C. Paal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **18**, 2252 (1885).

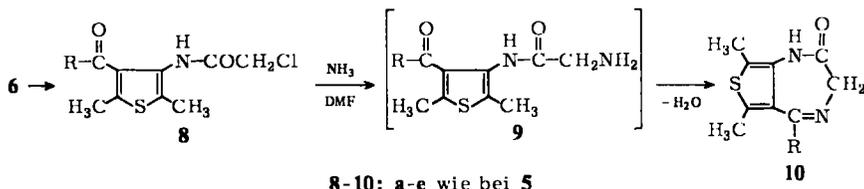
8) *Standard Oil Co., Indiana* (Erf. P. D. May), US-Pat. 3014923 (17. März 1958) [*Chem. Abstr.* **56**, 8692a (1962)].

9) J. Hoch, *C. R. Acad. Sci.* **234**, 1981 (1952); Ya. L. Gold'farb und I. S. Korsakova, *Bull. Acad. Sci. USSR., Div. Chem. Sci.* **1954**, 481.

10) P. Chabrier, B. Tchoubar und S. Le Tellier-Dupré, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **13**, 332 (1946).

Die Friedel-Crafts-Acylierung von **4** mit aliphatischen und aromatischen Carbonsäurechloriden¹¹⁾ zu **5** wird in Methylendichlorid in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid durchgeführt. Bei der Verseifung von **5** mit halbkonz. Salzsäure werden in guter Ausbeute die Hydrochloride der 3-Acyl-4-aminothiophene **6** erhalten, die mit Ammoniak in die freien Basen übergeführt werden können. (Bei der zunächst versuchten alkalischen Hydrolyse von **5d** und **5e** mit 5 N Natronlauge wurden dagegen die neuen Thieno[3,4-*b*]pyridin-2(1*H*)-one **7a** bzw. **7b** gebildet).

Der weitere Reaktionsweg folgt dem bei Benzodiazepinen¹²⁾ üblichen Schema. Nach Chloracetylierung der Aminothiophene **6** mit Chloracetylchlorid zu **8** und deren Ammonolyse zu den nicht isolierten Glycinamiden **9**, wird der Diazepinring durch Rückflußerhitzen in Pyridin zu **10** geschlossen.



Die Thieno[3,4-*e*] [1,4]diazepine **10** sind gelbe bis braune, kristalline, hochschmelzende Substanzen, die aus Dimethylformamid-Ethanol umkristallisiert werden können.

Herrn Prof. Dr. S. Petersen danken wir für die stetige Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. — Die IR-Spektren wurden von KBr-Preßlingen mit einem IR-Gitterspektrometer Perkin-Elmer 521 und die ¹H-NMR-Spektren mit Kernresonanzspektrometern Varian A 60 oder T 60 aufgenommen.

Spektren der Produkte: Die 3-Acetamido-4-acyl-2,5-dimethylthiophene **5** zeigen in den IR-Spektren normalerweise zwei CO-Absorptionen zwischen 1630 und 1700 cm⁻¹ (Keto- und Amid-CO) an. In den ¹H-NMR-Spektren absorbieren die Methylgruppen in 2- und 5-Stellung des Thiophenringes von **5** zwischen δ = 1.9 und 2.3. — Die CH₂-Gruppe des Chloracetylamids **8** erscheint im ¹H-NMR-Spektrum bei δ = 3.7–4.1. — Die Thienopyridone **7** sind in den IR-Spektren durch starke Banden der Wasserstoffbrücken zwischen 3200 und 2800 cm⁻¹, eine CO-Absorption bei ca. 1650 cm⁻¹ und in den ¹H-NMR-Spektren durch die Resonanz des Protons am C-3 des Pyridons bei ca. 6 zu erkennen. — Die Diazepinone **10** zeigen in den IR-Spektren wie die Pyridone **7** starke Wasserstoffbrücken zwischen 3200 und 2700 cm⁻¹ an; ihre Carbonylgruppe absorbiert bei 1660–1690 cm⁻¹. In den ¹H-NMR-Spektren erscheint die CH₂-Gruppe des Siebenringes von **10** als — zuweilen verbreitertes — Singulett bei δ = 4.1–4.5.

3-Acetamido-2,5-dimethylthiophen (4): Zu einer Suspension von 900 g (5.32 mol) **3** in 600 ml Eisessig läßt man unter Eiskühlung und Rühren 1200 ml Acetanhydrid fließen. Dann

- 11) Während die Acylierung mit aliphatischen Carbonsäurechloriden bereits bei Raumtemp. genügend rasch verläuft, muß mit aromatischen Carbonsäurechloriden 4–6 h zum Sieden erhitzt werden.
- 12) L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sack, G. Saucy und A. Stempel, J. Org. Chem. 27, 3788 (1962).

wird zunächst 3 h bei 15–25°C und anschließend 4 h bei 30–50°C Chlorwasserstoff in raschem Strom eingeleitet, wobei besonders am Anfang gekühlt werden muß. Nach Abkühlenlassen wird mit 800 ml Petrolether (30–50°C) versetzt, der Niederschlag am nächsten Tag kalt abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und in 5 l eiskaltem Wasser suspendiert. Unter Rühren wird eine Lösung von 160 g Natriumhydroxid in 500 ml Wasser zugepfropft und dann mit bei Raumtemp. gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausbeute 815 g (90.5%) 4; Schmp. 104–106°C.

3-Acetamido-4-acyl-2,5-dimethylthiophene 5 (Tabelle 1). — *Allgemeine Vorschrift:* 154 g (1 mol) 4 und 1.2 mol Carbonsäurechlorid werden in 550 ml absol. Methyldichlorid gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren werden 333 g (2.5 mol) AlCl₃ bei 10–20°C portionsweise eingetragen. Dann wird 6 h unter Rückfluß erhitzt, auf 1.5 kg Eis und 100 ml konz. Salzsäure gegossen, die CH₂Cl₂-Phase mit Wasser und 2 N Natronlauge gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die Reinigung der Rohprodukte erfolgt durch Umkristallisation. Ausbeuten, Lösungsmittel, Schmelzpunkte und Analysen in Tabelle 1.

Tabelle 1. Hergestellte 3-Acetamido-4-acyl-2,5-dimethylthiophene 5

5	-2,5-dimethylthiophen	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
					C	H	N	S
a	3-Acetamido-4-acetyl-	86	137–138 ^{a)}	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ S (211.2)	Ber. 56.81 Gef. 56.9	6.15 6.2	6.63 6.7	15.15 14.7
b	3-Acetamido-4-benzoyl-	79	140–141 ^{b)}	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ S (273.3)	Ber. 65.86 Gef. 66.1	5.49 5.8	5.12 5.2	11.71 11.8
c	3-Acetamido-4-(3-chlorbenzoyl)-	76	141–142 ^{b)}	C ₁₅ H ₁₄ ClNO ₂ S (307.5)	Ber. 58.53 Gef. 58.3	4.55 4.6	4.55 4.7	10.41 10.5
d	3-Acetamido-4-(4-chlorbenzoyl)-	88	150–152 ^{b)}	C ₁₅ H ₁₄ ClNO ₂ S (307.5)	Ber. 58.53 Gef. 58.8	4.55 4.9	4.55 4.5	10.41 10.3
e	3-Acetamido-4-(3-methylbenzoyl)-	75	136–137 ^{c)}	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂ S (287)	Ber. 66.89 Gef. 67.0	5.92 6.2	4.88 4.9	11.14 11.1

a) Umkristallisiert aus Benzol/Leichtbenzin (60–95°C).

b) Umkristallisiert aus Essigsäureethylester.

c) Umkristallisiert aus Waschbenzin/Tetrachlorkohlenstoff.

Tabelle 2. Hergestellte 3-Acyl-4-amino-2,5-dimethylthiophene 6

6	-2,5-dimethylthiophen	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
					C	H	N	S
a	3-Acetyl-4-amino-	78	89–90	C ₈ H ₁₁ NOS (169.2)	Ber. 56.73 Gef. 56.8	6.50 6.5	8.27 8.1	18.91 18.6
b ^{a)}	4-Amino-3-benzoyl-	85	175–177 (Zers.)	C ₁₃ H ₁₄ ClNOS (267.5)	Ber. 58.31 Gef. 58.1	5.23 5.3	5.23 5.1	11.96 11.7
c ^{a)}	4-Amino-3-(3-chlorbenzoyl)-	95	235–237 (Zers.)	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ NOS (302)	Ber. 51.65 Gef. 51.8	4.30 4.6	4.63 4.6	10.59 10.6
d ^{a)}	4-Amino-3-(4-chlorbenzoyl)-	90	230–232 (Zers.)	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ NOS (302)	Ber. 51.65 Gef. 51.3	4.30 4.6	4.63 4.7	10.59 10.4
e ^{a)}	4-Amino-3-(3-methylbenzoyl)-	88	226–228 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₆ ClNOS (281.7)	Ber. 59.63 Gef. 59.8	5.68 6.0	4.97 4.8	11.36 11.4

a) Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen beziehen sich auf die Aminhydrochloride.

3-Acyl-4-amino-2,5-dimethylthiophene **6** (Tabelle 2). — *Allgemeine Vorschrift*: 0.4 mol **5** werden unter Rühren mit 300 ml konz. Salzsäure und 60 ml Ethanol 6 h rückfließend zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird kalt abgesaugt und mit wenig kaltem Ethanol gewaschen. Die so erhaltenen Hydrochloride von **6** können auf übliche Weise mit $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ in die entsprechenden Amine übergeführt werden. Ausbeuten, Lösungsmittel, Schmelzpunkte und Analysen in Tabelle 2.

Thieno[3,4-*b*]pyridin-2(1*H*)-one **7** (Tabelle 3). — *Allgemeine Vorschrift*: 0.1 mol **5** wird mit einer Lösung von 4 g Natriumhydroxid in 120 ml Ethanol und 240 ml Wasser 3 h unter Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird kalt abgesaugt und durch Umkristallisation gereinigt. Ausbeuten, Lösungsmittel, Schmelzpunkte und Analysen in Tabelle 3.

Tabelle 3. Hergestellte Thieno[3,4-*b*]pyridin-2(1*H*)-one **7**

7	-5,7-dimethylthieno- [3,4- <i>b</i>]-2(1 <i>H</i>)-on	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
					C	H	N	S
a	4-Chlorphenyl-	65	303—305 ^{a)} (Zers.)	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNOS}$ (289.5)	Ber. 62.17 Gef. 62.0	4.14 4.6	4.83 4.9	11.05 11.1
b	3-Methylphenyl-	70	246—247 ^{a)}	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOS}$ (269.3)	Ber. 71.29 Gef. 71.5	5.56 5.8	5.19 5.1	11.88 12.1

a) Umkristallisiert aus Dimethylformamid/Dioxan.

3-Acyl-4-chloracetamido-2,5-dimethylthiophene **8** (Tabelle 4). — *Allgemeine Vorschrift*: 0.5 mol **6** wird in 400 ml absol. Chloroform unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 63 g (0.55 mol) Chloracetylchlorid versetzt. Man rührt zunächst 2 h bei 20°C und dann 1 h bei 40—50°C. Das Chloroform wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand durch Umkristallisation gereinigt. Ausbeuten, Lösungsmittel, Schmelzpunkte und Analysen in Tabelle 4.

Tabelle 4. Hergestellte 3-Acyl-4-chloracetamido-2,5-dimethylthiophene **8**

8	-2,5-dimethyl- thiophen	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
					C	H	N	S
a	3-Acetyl-4- chloracetamido-	62	143—144 ^{a)}	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$ (245.5)	Ber. 48.88 Gef. 49.2	4.89 5.1	5.70 5.8	13.03 13.0
b	3-Benzoyl-4- chloracetamido-	72	131—132 ^{a)}	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ (307.7)	Ber. 58.50 Gef. 58.7	4.55 4.5	4.55 4.6	10.39 10.4
c	4-Chloracetamido- 3-(3-chlorbenzoyl)-	75	145—146 ^{b)}	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$ (342.2)	Ber. 52.60 Gef. 52.9	3.80 4.0	4.09 4.1	9.35 9.4
d	4-Chloracetamido- 3-(4-chlorbenzoyl)-	64	190—191 ^{c)}	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$ (342.2)	Ber. 52.60 Gef. 52.8	3.80 4.1	4.09 3.9	9.35 9.3
e	4-Chloracetamido- 3-(3-methylbenzoyl)-	76	124—125 ^{c)}	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$ (321.7)	Ber. 59.68 Gef. 60.0	4.97 5.3	4.35 4.3	9.95 10.1

a) Umkristallisiert aus Waschbenzin (100—140°C)/Tetrachlorkohlenstoff.

b) Umkristallisiert aus Waschbenzin (100—140°C).

c) Umkristallisiert aus Ethanol.

6,8-Dimethyl-1*H*-thieno[3,4-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-one **10** (Tabelle 5). — *Allgemeine Vorschrift*: Die Lösung von 400 g Ammoniak in 700 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird bei -50°C tropfenweise mit einer Lösung von 0.4 mol **8** in 150—200 ml Dimethylformamid versetzt. Man rührt 5 h bei -30°C und läßt über Nacht auf Raumtemp. kommen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 500 ml wasserfreiem Pyridin 3 h

unter Rückfluß erhitzt, das Pyridin i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 500 ml CHCl_3 und 200 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt, die CHCl_3 -Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Chloroform i. Vak. abdestilliert. Die Rohprodukte werden durch Umkristallisation gereinigt. Ausbeuten, Lösungsmittel, Schmelzpunkte und Analysen in Tabelle 5.

Tabelle 5. Hergestellte 6,8-Dimethyl-1*H*-thieno[3,4-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-one 10

10	-1 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>e</i>]- [1,4]-diazepin-2- (3 <i>H</i>)-on	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
					C	H	N	S
a	5,6,8-Trimethyl-	74	226–228 ^{a)}	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ (208.2)	Ber. 57.63 Gef. 57.7	5.76 6.0	13.42 13.3	15.60 15.1
b	6,8-Dimethyl- 5-phenyl-	65	271–272 ^{b)}	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ (270)	Ber. 66.66 Gef. 66.5	5.18 5.2	10.37 10.2	11.85 11.7
c	5-(3-Chlorphenyl)- 6,8-dimethyl-	63	221–222 ^{c)}	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{OS}$ (304.7)	Ber. 59.07 Gef. 59.3	4.27 4.4	9.19 9.2	10.50 10.4
d	5-(4-Chlorphenyl)- 6,8-dimethyl	56	263–264 ^{c)}	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{OS}$ (304.7)	Ber. 59.07 Gef. 59.2	4.27 4.7	9.19 9.2	10.50 10.2
e	6,8-Dimethyl-5- (3-methylphenyl)-	54	210–212 ^{d)}	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ (284)	Ber. 67.60 Gef. 67.7	5.63 5.9	9.86 9.8	11.27 11.3

a) Umkristallisiert aus Chloroform/Petrolether (30–50°C).

b) Umkristallisiert aus Isopropylalkohol.

c) Umkristallisiert aus Dimethylformamid/Ethanol.

d) Umkristallisiert aus Dimethylformamid.

[64/77]