

Über die Synthese von 4,9-Dihydro-9-(2-dimethylamino-äthyl)-4-methyl-thieno[3,4—b][1,5]benzodiazepin-10-on

Eine dem Dibenzepin analoge Thiophenverbindung

Von

Otto Hromatka, Dieter Binder und Karl Eichinger

Institut für Organische Chemie, Technische Hochschule Wien, Österreich

(Eingegangen am 22. November 1974)

On the Synthesis of 4,9-Dihydro-9-(2-dimethylaminoethyl)-4-methyl-thieno[3,4—b][1,5]benzodiazepin-10-one.

A Dibenzepin-analogous Thiophene Derivative

The synthesis of the title compound **6 c**, starting with the condensation of o-phenylenediamine and methyl 4-oxo-tetrahydrothiophene-3-carboxylate (**1**) to 1.3.4.9-tetrahydrothieno[3,4—b][1,5]benzodiazepin-10-one (**2**), is described.

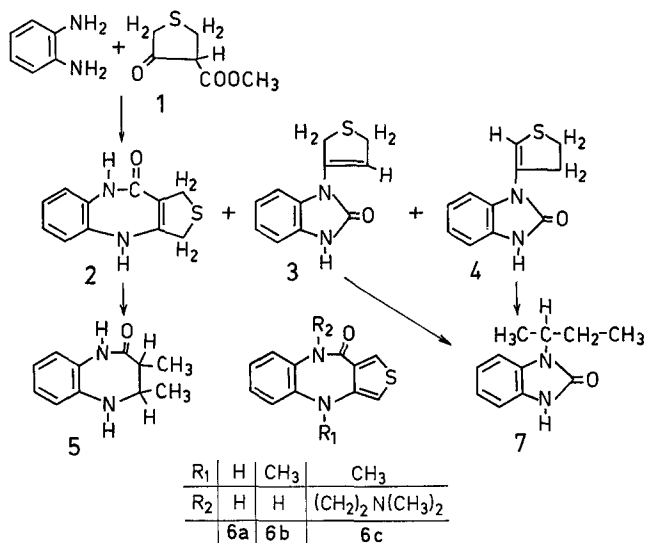
The structures of other products of this condensation, 1,3-dihydro-1-[3-(2.5-dihydrothienyl)]-benzimidazol-2-one (**3**) and 1,3-dihydro-1-[3-(2.3-dihydrothienyl)]-benzimidazol-2-one (**4**), are confirmed by their ¹H-NMR-spectra and by the ¹H-NMR-spectra of their desulfurization products.

Die Ausbeute an Tetrahydrothienobenzodiazepinon **2** bei der Kondensation des β -Ketoesters **1**¹ mit o-Phenylendiamin* erwies sich als stark von der Reaktionstemperatur abhängig. In siedendem Xylol, unter destillativer Entfernung der leicht flüchtigen Reaktionsprodukte, entstand **2** mit nur 5% Ausbeute. In der Hauptmenge (58%) bildeten sich die isomeren Thienylbenzimidazolone **3** und **4**, die nur durch Säulenchromatographie getrennt werden konnten. Senkung der Reaktionstemperatur, durch Verwendung von Toluol als Lösungsmittel, verbesserte die Ausbeute an Diazepinon auf 46%. Umsetzung in siedendem Benzol brachte keine weitere Ausbeuteverbesserung.

Diese Ergebnisse können, in Übereinstimmung mit der Auffassung von Israel et al.⁴, durch die bei tieferer Temperatur wesentlich verlangsamte Ringverengung des primär gebildeten Benzodiazepinons

* β -Dicarbonylverbindungen setzen sich mit o-Phenylendiamin, abhängig von den Reaktionsbedingungen, nach Davoll² bzw. Rossi et al.³ zu Benzodiazepinonen, Benzimidazolonen oder Benzimidazolen um.

erklärt werden. (Überdies war **2**, auch in der Siedehitze, in Xylol, Toluol und Benzol wenig löslich und entzog sich zum Teil dadurch der Weiterreaktion.)



Die Strukturbestimmung der Isomeren **2**, **3** und **4** erfolgte durch Vergleich ihrer ¹H-NMR-Spektren, sowie Entschwefelung zu dem Benzodiazepinon **5** bzw. dem Benzimidazolon **7**, deren beider ¹H-NMR-Spektren nach erster Ordnung interpretierbar waren (exper. Teil).

Die Aromatisierung des Thienodiazepinons **2** gelang mittels Chloranil in DMF-Lösung mit etwa 20% Ausbeute. Variation von Reaktionstemperatur und -zeit, sowie des Lösungsmittels (Dioxan, Xylol, Toluol, Diglyme) und des Aromatisierungsmittels [H₂O₂, Redoxharz II (Merek)], ergab entweder keine Reaktion, oder nur präparativ nicht verwertbare Reaktionsgemische.

Die selektive Methylierung von **6a** in Stellung 4 zu **6b** wurde durch Umsetzung mit einem sehr großen Überschuß an Methyljodid in DMF-Lösung erreicht. **6b** konnte durch sein ¹H-NMR-Spektrum sowie durch Umsetzung (über das Na-Salz) mit überschüssigem Cl(CH₂)₂-N(CH₃)₂ (wegen der konkurrierenden HCl-Abspaltung) zur angestrebten Dibenzepin-analogen Verbindung **6c** eindeutig charakterisiert werden.

Experimenteller Teil

Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett. Sämtliche Schmelzpunkte sind nach Kofler bestimmt. Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für

Physikalische Chemie der Universität Wien, unter der Leitung von Herrn Dr. J. Zak ausgeführt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrometer R 12 A in 10proz. Lösungen aufgenommen; als innerer Standard diente TMS.

Umsetzung von o-Phenylendiamin mit 4-Oxotetrahydrothiophen-3-carbonsäuremethylester (1) in siedendem Xylol

*1,3,4,9-Tetrahydro-thieno[3,4-*b*][1,5]benzodiazepin-10-on (2)*

Zu 18,8 g o-Phenylendiamin in 200 ml sied. Xylol wurden unter Verwendung eines Wasserabscheiders binnen 1 Stde. 31,8 g **1**, gelöst in 35 ml Xylol, zugetropft und weitere 15 Stdn. gekocht. Die ausgefallenen Kristalle wurden heiß abfiltriert und aus DMF umkristallisiert. 1,3 g gelbliche Kristalle, Schmp. 225—230° (Zers.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 60,53, H 4,62, N 12,83.
Gef. C 60,36, H 4,64, N 12,92.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 8,60 (s, 1 H, NHCO, D_2O -austauschbar), 8,30 (s, 1 H, NH, D_2O -austauschbar), 6,50—6,80 (m, 4 H, 4 $\text{H}_{\text{arom.}}$), 3,60—3,90 ppm (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{—S—CH}_2$).

1,3-Dihydro-1-[3-(2,5-dihydrothienyl)]-benzimidazol-2-on (3) und 1,3-Dihydro-1-[3-(2,3-dihydrothienyl)]-benzimidazol-2-on (4)

Die bei der Gewinnung von **2** erhaltenen Mutterlaugen schieden bei 5 °C 14,5 g farblose Kristalle ab (Gemisch aus **3** und **4**).

Säulenchromatographische Trennung von 3 und 4

3,0 g Gemisch **3** und **4** wurden in CH_2Cl_2 -Lösung über eine 40 cm lange und 3 cm dicke Säule (Kieselgel 60, 0,063 bis 0,200 mm Korngröße, Fa. Merck) mit insgesamt 5 l CH_2Cl_2 als Elutionsmittel chromatographiert. **3** wurde vor **4** eluiert. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktionen wurden 0,7 g reines **3** und 0,2 g reines **4** erhalten.

3: Schmp. 230—231° (aus Essigester).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 60,53, H 4,62, N 12,83.
Gef. C 60,49, H 4,53, N 12,77.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 11,05 (s, 1 H, NHCO, D_2O -austauschbar), 7,40—6,95 (m, 4 H, 4 $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6,18 (t, 1 H, $=\text{CH—CH}_2$, J = 2,5 Hz), 4,20—3,70 ppm (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{—S—CH}_2$).

4: Schmp. 217—218° (aus Essigester).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 60,53, H 4,62, N 12,83.
Gef. C 60,44, H 4,75, N 12,63.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 11,05 (s, 1 H, NHCO, D_2O -austauschbar), 7,40—6,95 (m, 4 H, 4 $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6,55 (t, 1 H, S—CH=C—CH_2 , J = 1,3 Hz), 3,35—3,00 ppm (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{—S—CH}_2$).

Umsetzung von o-Phenylendiamin mit 1 in siedendem Toluol zu 2

96 g o-Phenylendiamin und 160 g **1** wurden in 800 ml Toluol unter Rühren 20 Stdn. gekocht, die ausgefallenen Kristalle aus DMF umkristallisiert. 115 g gelbliche Prismen, Schmp. 225—230°.

1,3-Dihydro-1-(1-methylpropyl)-benzimidazol-2-on (7)

5 g **3** wurden mit 50 g Raney-Ni W 2 18 Stdn. in 100 ml Dioxan gekocht. Nach Filtration und Eindampfen wurde aus Cyclohexan umkristallisiert. 2,3 g farblose Kristalle, Schmp. 127,5—128,5°.

$C_{11}H_{14}N_2O$. Ber. C 69,45, H 7,42, N 14,72.

Gef. C 69,50, H 7,50, N 14,53.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7,30—6,80 (m, 4 H, 4 $H_{arom.}$), 4,48 (m, 1 H, $CH_3-CH-CH_2$, J = 7 Hz), 1,93 (m, 2 H, $CH-CH_2-CH_3$, J = 7 Hz), 1,50 (d, 3 H, CH_3-CH , J = 7 Hz), 0,82 ppm (t, 3 H, CH_3-CH_2 , J = 7 Hz).

In gleicher Weise ergaben **4** bzw. ein Gemisch **3** + **4** ebenfalls **7**.

3,4-Dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-on (5)

5 g **2** wurden, wie für **7** beschrieben, entschwefelt. Aus Methanol 2,1 g farblose Kristalle, Schmp. 206,5—207,5°.

$C_{11}H_{14}N_2O$. Ber. C 69,45, H 7,42, N 14,72.

Gef. C 69,45, H 7,53, N 14,61.

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ = 9,43 (s, 1 H, $NH-CO$, D_2O -austauschbar), 7,10—6,50 (m, 4 H, 4 $H_{arom.}$), 5,51 (d, 1 H, $NH-CH$, J = 6 Hz, D_2O -austauschbar), 4,00—3,50 (m, 1 H, $NH-CH[CH]-CH_3$), 2,85 bis etwa 2,5 (gestört durch CD_3SOCHD_2), (m, 1 H, $CO-CH[CH]-CH_3$), 1,13 (d, 3 H, $CO-CH-CH_3$, J = 6 Hz), 1,00 ppm (d, 3 H, $NH-CH-CH_3$, J = 6 Hz).

4,9-Dihydro-thieno[3,4-b] [1,5]benzodiazepin-10-on (6 a)

52 g **2** und 65 g Chloranil wurden in 450 ml DMF gelöst, 18 Stdn. bei 60° gerührt, die Lösung im Vak. eingedampft, der ölige Rückstand mit 1 l Methanol ausgekocht, heiß filtriert, eingedampft, der Rückstand in möglichst wenig Dioxan heiß gelöst; nach dem Erkalten wurde das Tetrachlorhydrochinon abgesaugt, die Dioxanlösung eingedampft und der Rückstand aus Äthanol—Dioxan (9 : 1, v : v) umkristallisiert. 11,7 g schwach gelbe Kristalle, Schmp. 237—239°.

$C_{11}H_8N_2OS$. Ber. C 61,09, H 3,73, N 13,26.

Gef. C 61,10, H 3,73, N 12,96.

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ = 9,76 (s, 1 H, $NH-CO$, D_2O -austauschbar), 8,11 (s, 1 H, NH , D_2O -austauschbar), 8,18 (d, 1 H, 1 $H_{Thioph.}$, J = 3 Hz), 7,20—6,70 (m, 4 H, 4 $H_{Benz.}$), 6,56 ppm (d, 1 H, 1 $H_{Thioph.}$, J = 3 Hz).

4,9-Dihydro-4-methyl-thieno[3,4-b] [1,5]benzodiazepin-10-on (6 b)

11,2 g **6 a** wurden in 100 ml DMF gelöst, 60 ml CH_3J zugefügt und 4 Tage bei Zimmertemp. belassen. Nach Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand in Dioxan aufgenommen und über eine 5 cm dicke, 1 m lange Säule (Kieselgel 60, Fa. Merck, Korngröße 0,063—0,200 mm) mit 2 l Benzol/Aceton (30 + 10) chromatographiert. Nach Eindampfen des Eluates wurde aus Methanol/Aktivkohle umkristallisiert, 3,5 g schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 225—226°.

$C_{12}H_{10}N_2OS$. Ber. C 62,59, H 4,38, N 12,16.

Gef. C 62,34, H 4,32, N 12,07.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 10,00$ (s, 1 H, NH-CO , D_2O -austauschbar), 8,11 (d, 1 H, 1 $\text{H}_{\text{Thioph.}}$, $J = 3$ Hz), 7,10 (s, 4 H, 4 $\text{H}_{\text{Benz.}}$), 6,78 (d, 1 H, 1 $\text{H}_{\text{Thioph.}}$, $J = 3$ Hz), 3,21 ppm (s, 3 H, N-CH_3).

4,9-Dihydro-9-(2-dimethylaminoäthyl)-4-methyl-thieno[3,4—d]-[1,5]benzodiazepin-10-on (6 c)

In 220 ml 1,0*n*-Natriummethylatlösung in Methanol wurden 4,9 g **6 b** gelöst, die Lösung zur Trockene gedampft, der Rückstand in 200 ml absol. *DMF* aufgenommen, auf 90° erwärmt und unter Rühren binnen 5 Stdn. 13,4 g 2-Chloräthyl-dimethylaminhydrochlorid in 5 Anteilen zugefügt. Dann wurden 12 g festes NaOCH_3 zugefügt, nochmals 13,4 g Alkylierungsmittel in 3 Teilen, innerhalb 3 Stdn., zugegeben und weitere 16 Stdn. bei 90° gerührt. Nach Eindampfen wurde in Äther aufgenommen, filtriert (wobei 0,9 g Ausgangsmaterial rückgewonnen wurden), die Ätherphase mit 1*n*-HCl erschöpfend extrahiert, die salzsauren Extrakte alkalisch gemacht und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknung mit Na_2SO_4 und Eindampfen ergab der Rückstand, mehrfach aus sehr wenig Methanol umkristallisiert, 1,8 g farblose Prismen, Schmp. 140—142°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$. Ber. C 63,76, H 6,35, N 13,94.

Gef. C 63,45, H 6,31, N 13,87.

Literatur

- ¹ O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, *Mh. Chem.* **104**, 1520 (1973).
- ² J. Davoll, *J. Chem. Soc.* **1960**, 308.
- ³ A. Rossi, A. Hunger, J. Kehrle und K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* **43**, 1298 (1960).
- ⁴ M. Israel, L. C. Jones und E. J. Modest, *Tetrahedron Letters* **1964**, 2239.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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