

Über die Synthese von substituierten 1,3-Dihydro-5-(2-pyridyl)-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2-onen

Von

Otto Hromatka, Dieter Binder, Peter Stanetty und Gerhard Marischler

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien, Österreich

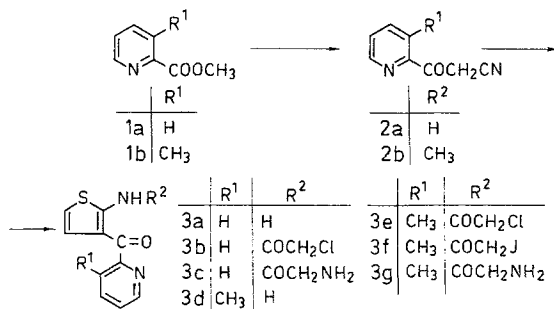
(Eingegangen am 5. August 1975)

*Synthesis of Substituted 1,3-Dihydro-5-(2-pyridyl)-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2-ones*

The preparation of the title substances as well as their chlorination in position 7 and methylation in position 1 are described.

In Fortsetzung unserer Arbeiten auf dem Gebiet der Thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepine¹, die zu in 5-Stellung phenylsubstituierten Derivaten dieser Verbindungsklasse führten, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, den bewährten Syntheseweg auf die Herstellung der entsprechenden 5-Pyridyl-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepine zu übertragen.

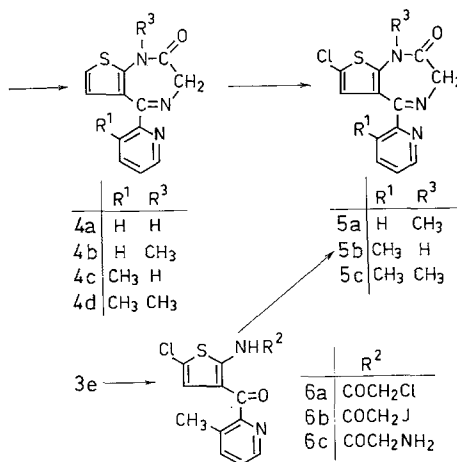
Ausgehend von Picolinsäuremethylester **1 a** bzw. dem über literaturbekannte Vorstufen^{2, 3} hergestellten 3-Methyl-picolinsäuremethylester **1 b** wurden durch basisch katalysierte Kondensation mit Acetonitril die Cyanacetylpyridine **2 a*** und **2 b** hergestellt. Da diese nur als Natriumsalze stabil sind, wurden für den folgenden Reaktionsschritt,



* Die Herstellung von **2 a** wurde in der Literatur⁴ schon beschrieben, doch konnte durch Variation der Reaktionsbedingungen die Ausbeute wesentlich gesteigert werden.

welcher analog zu *Gewald*⁵ durchgeführt wurde, frisch hergestellte Lösungen der aus den Natriumsalzen in Freiheit gesetzten Produkte **2 a** und **2 b** verwendet.

Ausgehend von den (2-Amino-3-thienyl)-2-pyridylketonen **3 a** bzw. **3 d** konnten durch Chloracetylierung zu **3 b** bzw. **3 e**, nachfolgender *Finkelstein*-Reaktion und Aminierung mit wäßrigem konz. Ammoniak die Amine **3 c** bzw. **3 g** erhalten werden. Diese konnten nun durch kurzes Kochen in Essigsäure zu den gewünschten Thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepinen **4 a** bzw. **4 c** cyclisiert werden.



Die methylierten Verbindungen **4 b** und **4 d** wurden durch Umsetzung der Natriumsalze von **4 a** bzw. **4 c** mit Methyljodid in *DMF* erhalten.

Durch Chlorierung von **4 a** und **4 c** mit Sulfurylchlorid erhielten wir die pharmakologisch besonders interessanten Produkte **5**.

5 b und **5 c** wurden auch durch Umkehrung der Reaktionsfolge, ausgehend von **3 e**, über die Zwischenstufen **6 a**—**c** in vergleichbarer Ausbeute dargestellt.

Experimenteller Teil

3-Methyl-picolinsäuremethylester (**1 b**)

394 g 3-Methyl-picolinsäurenitril wurden in 2 l Äthanol gelöst und das Reaktionsgemisch nach Zugabe einer Lösung von 456 g NaOH in 2 l Wasser über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit konz. HCl neutralisiert und im Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit insgesamt 2 l absol. Methanol mehrmals digeriert und der Feststoff abgesaugt. Das Filtrat wurde unter Kühlung mit 690 g konz. H₂SO₄ versetzt und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde

die Hälfte des Lösungsmittels im Vak. abdestilliert, der Rückstand auf etwa 500 g Eis gegossen und mit Na_2CO_3 neutralisiert. Nach dem Absaugen des angefallenen Na_2SO_4 wurde das Filtrat mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene Ester wurde durch Vakuumdestillation gereinigt: 259 g farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₄ 122—126°.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$. Ber. C 63,56, H 6,00, N 9,26.

Gef. C 63,48, H 6,26, N 9,18.

2-Cyanacetylpyridin (2 a)

80 g Natriummethylat wurden in 460 ml absol. Xylol suspendiert und unter Rühren ein Gemisch von 203,5 g **1 a** und 121 g Acetonitril zutropft; dann wurde das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das gebildete Natriumsalz von **2 a** wurde nach dem Abkühlen in etwa 200 ml Wasser gelöst, die org. Phase abgetrennt, die wäßr. mit Aktivkohle entfärbt und unter Kühlung mit Eisessig auf pH 5 gestellt. Das abgeschiedene Produkt wurde abgesaugt, in CH_2Cl_2 aufgenommen und unter Zugabe von Aktivkohle über Na_2SO_4 getrocknet. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert: 134,5 g farblose Nadeln, die sich an der Luft rot färben. Schmp. 95—97° (Lit.⁴: 93—94°).

2-Cyanacetyl-3-picolin (2 b)

Ein Gemisch von 258 g **1 b** und 72 g Acetonitril wurde unter Rühren in eine Suspension von 93 g Natriummethylat in 500 ml absol. Benzol eingetropft. Danach wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten abgesaugt und getrocknet: 190 g **2 b** (als Natriumsalz).

3 g des Natriumsalzes wurden in möglichst wenig destill. Wasser gelöst, mit der ber. Menge Eisessig versetzt, der abgeschiedene Feststoff sofort abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert; schwach rosa gefärbte Kristalle, Schmp. 93—95°.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$. Ber. C 67,49, H 5,03, N 17,49.

Gef. C 67,55, H 5,14, N 17,57.

(2-Amino-3-thienyl)-2-pyridyl-ke-ton (3 a)

14,6 g **2 a** und 7,6 g Bis-mercaptoacetaldehyd wurden in 60 ml absol. Dioxan gelöst bzw. suspendiert, unter Rühren mit 5 ml Triäthylamin versetzt und 1½ Stdn. bei Raumtemp. umgesetzt; dann wurde das Reaktionsgemisch in etwa 500 ml Wasser gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde 2mal mit 1N-NaOH ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 /Aktivkohle getrocknet und eingedampft: 8,6 g gelbe Kristalle (aus Äthanol), Schmp. 122—124°.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 58,81, H 3,95, N 13,72.

Gef. C 58,96, H 4,06, N 13,50.

(2-Amino-3-thienyl)-(3-methyl-2-pyridyl)-ke-ton (3 d)

100 g Natriumsalz von **2 b** wurden fein gepulvert, in 1,3 l absol. Dioxan suspendiert, mit 40 ml Eisessig versetzt und nach Zugabe von 84 g Bis-mercaptoacetaldehyd innerhalb 1 Stde. mit 29 g Triäthylamin tropfenweise versetzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch 20 Min. auf 80° er-

wärmt und 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand zwischen CH_2Cl_2 und 1*N*-NaOH verteilt und die org. Phase noch mehrmals mit 1*N*-NaOH ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 /Aktivkohle wurde die org. Phase eingedampft: 96 g dunkelgrünes, zähes Öl.

(2-Chloracetylamino-3-thienyl)-2-pyridyl-*keton* (**3 b**)

65 g **3 a** wurden in 500 ml absol. Dioxan gelöst, darin 80 g K_2CO_3 suspendiert und unter Rühren mit 80 g Chloracetylchlorid versetzt. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wurde noch 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und das Reaktionsgemisch in eine Lösung von 50 g K_2CO_3 in 2 l Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in CH_2Cl_2 aufgenommen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde eingedampft, der Rückstand mit wenig Methanol digeriert und abgesaugt: 76 g gelbe Nadeln, Schmp. (aus Methanol) 130—132°.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 51,34, H 3,23, N 9,98.

Gef. C 51,08, H 3,12, N 9,80.

(2-Chloracetylamino-3-thienyl)-(3-methyl-2-pyridyl)-*keton* (**3 e**)

87,5 g rohes **3 d** wurden in 830 ml absol. Dioxan gelöst, darin 111 g K_2CO_3 suspendiert und zu dieser Mischung bei Raumtemp. 118 g Chloracetylchlorid so zutropft, daß die Temperatur 40° nicht überstieg; dann wurde 2 Stdn. bei 40° weitergerührt, danach in etwa 3 l verdünnte K_2CO_3 -Lösung gegossen. Der abgeschiedene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser neutralgewaschen und getrocknet: 91 g hellbraune Kristalle; Schmp. (aus Äthanol) 143—144°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 52,97, H 3,76, N 9,50.

Gef. C 52,97, H 3,96, N 9,23.

(2-Aminoacetylamino-3-thienyl)-2-pyridyl-*keton* (**3 c**)

76 g **3 b** wurden in 1 l Aceton gelöst und nach Zugabe von 45 g NaJ 15 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand zwischen etwa 300 ml CH_2Cl_2 und Wasser verteilt, die org. Phase mit etwa 1,5 l konz. HN_3 überschichtet und 48 Stdn. ohne Vermischung der Phasen gerührt. Danach wurden die Phasen getrennt, die org. auf etwa 100 ml eingengt und mit 0,1*N*-HCl erschöpfend extrahiert (etwa 2 l). Die wäßr. Extrakte wurden mit K_2CO_3 neutralisiert, der abgeschiedene Feststoff abgesaugt und getrocknet: 32,4 g gelbe Kristalle, Schmp. (aus Äthanol) 259—262° (Zers.).

(2-Jodacetylamino-3-thienyl)-(3-methyl-2-pyridyl)-*keton* (**3 f**)

58 g **3 e** wurden in 800 ml Aceton gelöst, mit 30 g NaJ versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde eingedampft, der Rückstand zwischen CH_2Cl_2 und Wasser verteilt und die org. Phase nach Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft: 82 g brauner Feststoff.

Zur Analyse wurde ein Teil des Rohproduktes über eine Kieselgelsäule mit Benzol/Äther = 3:1 als Laufmittel gereinigt: gelbe Nadeln; Schmp. (aus Äthanol) 151—154°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{JN}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 40,43, H 2,87, N 7,25.

Gef. C 41,24, H 3,11, N 7,10.

(2-Aminoacetyl-amino-3-thienyl)-(3-methyl-2-pyridyl)-keton (3 g)

67 g **3 f** wurden in 500 ml CH_2Cl_2 gelöst und nach Überschichten mit 400 ml konz. NH_3 24 Stdn. ohne Vermischung der Phasen gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die org. mit 0,1N-HCl ausgeschüttelt, die wäßr. Extrakte mit NaHCO_3 neutralisiert und das abgeschiedene Amin in CH_2Cl_2 aufgenommen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 39 g hellgelbe Kristalle, Schmp. (aus Methanol) 156—158°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 56,72, H 4,67, N 15,27.
Gef. C 56,45, H 4,77, N 14,99.

*1,3-Dihydro-5-(2-pyridyl)-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2-on (4 a)*

Eine Lösung von 32,4 g **3 c** in 350 ml Eisessig wurde 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit wenig CH_2Cl_2 digeriert und abgesaugt: 23,3 g farblose Kristalle, Schmp. (aus Äthanol) 263—266° (Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$. Ber. C 59,27, H 3,73, N 17,28.
Gef. C 59,22, H 3,83, N 17,15.

*1,3-Dihydro-5-(3-methyl-2-pyridyl)-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2-on (4 c)*

4,1 g **3 g** wurden in 200 ml Eisessig 1½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Gleiche Aufarbeitung wie bei **4 a** ergab nach Umkristallisieren aus Äthanol 2,3 g beige Kristalle, Schmp. 272—274° (Zers.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$. Ber. C 60,68, H 4,31, N 16,33.
Gef. C 60,69, H 4,47, N 16,26.

*1,3-Dihydro-1-methyl-5-(2-pyridyl)-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2-on (4 b)*

1,3 g **4 a** wurden in 5,5 ml 1N-methanol. Natriummethylatlösung gelöst und bei Raumtemp. im Vak. zur Trockene eingedampft. Das so erhaltene Natriumsalz wurde in 5,5 ml *DMF* (p. A.) aufgenommen und das Reaktionsgemisch nach Zugabe von 0,35 ml Methyljodid 2 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wurde im Vak. abgedampft, der Rückstand zwischen CH_2Cl_2 und Wasser verteilt, die org. Phase getrocknet und eingedampft: 1,3 g farblose Nadeln, Schmp. (aus Methanol) 142—144°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$. Ber. C 60,68, H 4,31, N 16,33.
Gef. C 60,93, H 4,41, N 16,32.

*1,3-Dihydro-1-methyl-5-(3-methyl-2-pyridyl)-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2-on (4 d)*

27 g **4 c** wurden mit 101 ml 1N-methanol. Natriummethylatlösung zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 100 ml *DMF* aufgenommen, nach Zugabe von 14,1 g Methyljodid und 2stdg. Reaktionszeit wie bei **4 b** aufgearbeitet: 22 g hellgelbe Kristalle, Schmp. (aus Äthanol oder Cyclohexan) 137—140°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$. Ber. C 61,98, H 4,83, N 15,49.
Gef. C 61,72, H 4,89, N 15,20.

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

9,8 g **4 a** wurden in 350 ml Eisessig gelöst und bei Raumtemp. unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 8,0 g SO_2Cl_2 in 20 ml Eisessig versetzt; dann wurde 15 Stdn. weitergerührt, danach der abgeschiedene Feststoff abgesaugt, in Wasser gelöst und mit NaHCO_3 neutralisiert. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet: 9,2 g gelblichgraue Kristalle, Schmp. (aus Äthanol) 250—252° (Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{OS}$. Ber. C 51,91, H 2,91, N 15,14.

Gef. C 52,19, H 2,96, N 15,03.

7-Chlor-1,3-dihydro-5-(3-methyl-2-pyridyl)-thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-2-on (5 b) aus 4 c

7,9 g **4 c** wurden in 280 ml Eisessig gelöst, dieser Lösung tropfenweise mit 5,9 g SO_2Cl_2 zugesetzt und über Nacht gerührt. Danach wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand zwischen CH_2Cl_2 und gesätt. NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die org. Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 7,2 g fast farblose Kristalle, Schmp. (aus Dioxan) 237—239° (Zers.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{OS}$. Ber. C 53,52, H 3,45, N 14,40.

Gef. C 53,43, H 3,53, N 14,69.

7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-(3-methyl-2-pyridyl)-thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-2-on (5 c) aus 4 d

Zu einer Lösung von 18,7 g **4 d** in 450 ml absol. CHCl_3 wurden bei Raumtemp. 15 g SO_2Cl_2 innerhalb 1 Stde. unter Rühren zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 Stde. gerührt, danach das Reaktionsgemisch mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt, die org. Phase über Na_2SO_4 /Aktivkohle getrocknet und eingedampft: 7,9 g farblose Kristalle, Schmp. (aus Cyclohexan) 129—131°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}$. Ber. C 54,99, H 3,96, N 13,74.

Gef. C 54,94, H 4,01, N 13,67.

(5-Chlor-2-chloracetylamino-3-thienyl)-(3-methyl-2-pyridyl)-keton (6 a)

In eine Lösung von 20 g **3 e** in 250 ml absol. CHCl_3 wurden bei Raumtemp. 11 g SO_2Cl_2 eingetropft, wobei die Temperatur nicht über 40° anstieg. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt, die org. Phase über Na_2SO_4 /Aktivkohle getrocknet und eingedampft: 14 g farblose, feine Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 171—174°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 47,43, H 3,06, N 8,51.

Gef. C 47,64, H 3,05, N 8,47.

(5-Chlor-2-jodacetylamino-3-thienyl)-(3-methyl-2-pyridyl)-keton (6 b)

Eine Lösung von 11,6 g **6 a** in 250 ml Aceton wurde mit 5,4 g NaJ $2\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Acetons wurde der Rückstand zwischen CH_2Cl_2 und Wasser verteilt, die org. Phase ge-

trocknet und eingedampft: 13 g gelbe Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 146 bis 150° (Zers.).

$C_{13}H_{10}ClN_2O_2S$. Ber. C 37,12, H 2,40, N 6,66.
Gef. C 37,25, H 2,42, N 6,52.

(2-Aminoacetyl-amino-5-chlor-3-thienyl)-(3-methyl-2-pyridyl)-keton (**6 c**)

6,8 g **6 b**, gelöst in 250 ml CH_2Cl_2 , wurden mit 100 ml konz. NH_3 überschichtet und 50 Stdn. ohne Phasendurchmischung gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die org. mit 0,1N-HCl erschöpfend extrahiert, die HCl-Extrakte mit $NaHCO_3$ neutralisiert und das Amin in CH_2Cl_2 aufgenommen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 , Eindampfen und Umkristallisieren aus Dioxan wurden 2,3 g hellgelbe Nadeln vom Schmp. 167—168° (Zers.) erhalten.

$C_{13}H_{12}ClN_3O_2S$. Ber. C 50,40, H 3,90, N 13,56.
Gef. C 50,49, H 3,96, N 13,29.

7-Chlor-1,3-dihydro-5-(3-methyl-2-pyridyl)-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2-on (**5 b**) aus **6 c**

1 g **6 c** wurde mit 50 ml Eisessig unter den gleichen Bedingungen wie bei **4 a** cyclisiert; Ausb. 0,4 g graubraune Kristalle, Schmp. (aus Äthanol) 237—239°.

7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-(3-methyl-2-pyridyl)-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2-on (**5 c**) aus **5 b**

0,3 g **5 b** wurden in 1 ml 1N-methanol. Natriummethylatlösung gelöst und das nach dem Eindampfen erhaltene Natriumsalz in 1 ml DMF mit 0,16 g Methyljodid analog **4 b** umgesetzt; Ausb. 0,3 g farblose Rhomben, Schmp. (aus Cyclohexan) 129—131°.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität ausgeführt. Die Schmelzpunkte wurden nach Kofler bestimmt und sind nicht korrigiert.

Literatur

- ¹ O. Hromatka, D. Binder und W. Veit, Mh. Chem. **104**, 973 (1973).
- ² F. Ochiai, J. Org. Chem. **18**, 548 (1953).
- ³ W. E. Feely und E. M. Beavers, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 4004 (1959).
- ⁴ F. H. Case und W. A. Butte, J. Org. Chem. **26**, 4415 (1961).
- ⁵ K. Gewald, Chem. Ber. **97**, 3571 (1965).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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