

Abkömmlinge des Thiazolo[5.4-f]1.4-diazepins

Synthesen in der Thiazolreihe

Von

K. A. Maier* und **O. Hromatka**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
A-1060 Wien, Getreidemarkt 9

(Eingegangen am 2. September 1970)

Synthesis of Thiazolo[5.4-f]1.4-diazepines

3-Alkyl-4-amino-2-thioxo-4-thiazolin-5-yl-phenyl ketones yield, on reaction with chloroacetyl chloride followed by liquid ammonia, derivatives of the new heterocycle thiazolo[5.4-f]-1.4-diazepine.

3-Alkyl-4-amino-2-thioxo-4-thiazolin-5-yl-phenylketone geben bei der Umsetzung mit Chloracetylchlorid und anschließend mit flüss. NH_3 Abkömmlinge des Thiazolo[5.4-f]1.4-diazepins, eines neuen heterocyclischen Ringsystems.

Vermittels einer der besten Methoden zur Synthese der 1.4-Benzodiazepine, nämlich der Umsetzung von o-Aminobenzophenonen mit Chloracetylchlorid, anschließender Behandlung mit NH_3 und Ringschluß¹, welche auch unter anderen für die Synthese von Fluoreno-[1.9-ef]-², Anthra[1.9-ef]-³, und verschiedenen Pyrido-1.4-diazepinen⁴ erfolgreich herangezogen wurde, haben wir versucht, Derivate des Titelringsystems zu erhalten.

Das notwendige Ausgangsmaterial (**1**) läßt sich, in Erweiterung einer von *Gewald*⁵ aufgefundenen Methode zur Herstellung von 4-Amino-thiazolin-2-thionen, durch Umsetzen von Alkylsenfölen, Schwefel und Phenacylcyamid gewinnen (Reaktionsschema I).

* Neue Anschrift: Haarmann & Reimer GmbH., An den Teichen 2, BRD-3450 Holzminden, Deutschland.

¹ L. H. Sternbach, R. J. Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy und A. Stempel, J. Org. Chem. **27**, 3788 (1962).

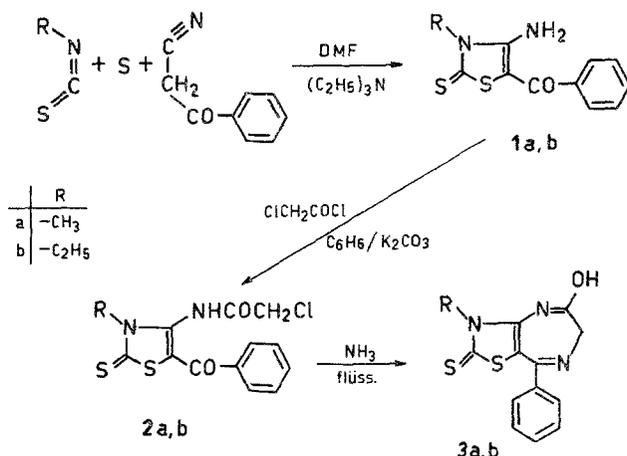
² O. Hromatka, M. Knollmüller und K. A. Maier, Mh. Chem. **98**, 679 (1967).

³ O. Hromatka, M. Knollmüller und K. A. Maier, Mh. Chem. **98**, 1537 (1967).

⁴ R. Littell, D. S. Allen, Jr., U.S.-Pat. 3 314 941; Chem. Abstr. **67**, 64 453 r (1967).

⁵ K. Gewald, J. Prakt. Chem. [4], **32**, 26 (1966).

Reaktionsschema I



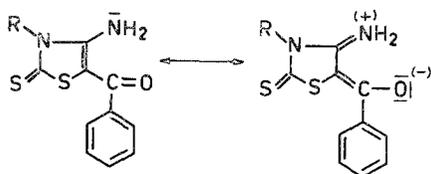
Die Reaktion erfolgt in *DMF* in Gegenwart von Triäthylamin und geht beim 3-Methylderivat glatt, wogegen beim 3-Äthylderivat Schwierigkeiten auftreten. Man erhält bei der Aufarbeitung auf **1 b** viel vom eingesetzten Schwefel und Phenacylcyanid zurück, und kann auch das Endprodukt nicht, wie im Falle von **1 a**, durch Fällung mit Wasser kristallin erhalten, sondern muß das anfallende Öl der Säulenchromatographie unterziehen.

1 zeigt im IR-Spektrum die Valenzschwingungen der NH_2 -Gruppe bei 3280 bzw. 3400 cm^{-1} und eine stark verschobene $\text{C}=\text{O}$ -Bande (bei 1630 cm^{-1}), die für α,β -ungesättigte β -Aminoketone charakteristisch ist⁶. Dieses anomale Verhalten der Carbonylgruppe äußert sich auch in der Tatsache, daß es nicht gelingt, ein Oxim von **1** zu erhalten. Bemerkenswert ist ferner, daß **1** mit *p*-Toluolsulfochlorid kein Sulfonamid liefert. Erwärmen von **1** mit Tosylehlorid in Pyridin gibt das Ausgangsmaterial quantitativ zurück; bei schärferen Bedingungen tritt Zersetzung des Ausgangsmaterials ein. Der Grund für das Ausbleiben dieser Reaktionen ist zweifellos eine maßgebliche Beteiligung von Resonanzstrukturen mit positivem Stickstoff am Resonanzhybrid der α,β -ungesättigten β -Aminoketongruppierung, wie sie von *Cromwell*⁷ und *Flett*⁸ gefordert wurde.

⁶ Zusammenfassend behandelt in: *L. J. Bellamy*, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2. Aufl. Darmstadt: Steinkopff, 1966.

⁷ *N. H. Cromwell*, *F. A. Miller*, *A. R. Johnson*, *R. L. Frank* und *D. J. Wallace*, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 3337 (1949); *N. H. Cromwell*, *N. G. Barker*, *R. A. Wankel*, *P. J. Vanderhorst*, *F. W. Olson* und *J. H. Anglin, Jr.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 1044 (1951).

⁸ *M. St. C. Flett*, *J. Chem. Soc. [London]* **1948**, 1441.



Die Umsetzung von **1** mit Chloracetylchlorid in absol. Benzol in Gegenwart von wasserfr. K_2CO_3 liefert **2** in mäßigen Ausbeuten. Auffällig ist wiederum, daß die Ausbeuten an **2 b** merklich unter denjenigen von **2 a** liegen.

Auflösen von **2** in flüssigem NH_3 und Abdampfen des letzteren gibt **3**; als Nebenprodukt fällt dabei ein violetter Farbstoff an. **3 a** und **3 b** sind schwach basische Verbindungen, die sich in konz. HCl lösen und beim Verdünnen unverändert wieder ausfallen. Die Konstitution von **3** wird durch Spektren erhärtet. Im IR-Spektrum (KBr-Preßtechnik) tritt bei 1640 cm^{-1} , also an der Stelle der Amid-I-Bande, eine ganz schwache Absorption auf, während bei 3580 cm^{-1} eine intensive Bande liegt. Diese ist für eine NH-Valenzschwingung zu hoch und muß als OH-Schwingung interpretiert werden. Das Massenspektrum zeigt das erwartete Molekulargewicht 289 und, unter anderen, Peaks bei 274 ($M-\text{CH}_3$) und ($M-\text{OH}$). Das NMR-Spektrum hat die markanten Signale bei $3.87\ \delta$ (Singlett mit Intensität 3: CH_3 -Gruppe in 3-Stellung), $4.91\ \delta$ (Singlett mit Intensität 2: Protonen in 6-Stellung) und $3.43\ \delta$ (breites Singlett der Intensität 1, das gegen Deuterium austauscht, wenn man mit D_2O schüttelt). **3** liegt also in der Lactimform vor, wie schon im Reaktionsschema angedeutet.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danken wir Herrn Dr. *W. Silhan* vom Institut für Organische Chemie der Universität Wien. Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt. Die Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden im Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt.

Experimenteller Teil

4-Amino-3-methyl-2-thioxo-4-thiazolin-5-yl-phenylketon (1 a)

20.0 g Phenacylanid (0.138 Mol) und 4.4 g Schwefelblumen (0.138 g Atom) wurden mit einer Lösung von 10.1 g Methylsenföl (0.138 Mol) in 40 ml *DMF* versetzt und unter Rühren innerhalb 5 Min. portionsweise 17 ml Triäthylamin zugegeben. Dabei löste sich der Schwefel auf und die Temp. stieg auf 55° an. Nun wurde 4 Stdn. bei $60\text{--}70^\circ$ gerührt, abgekühlt und 50 ml Äthanol zugesetzt. Beim langsamen Einrühren von 75 ml Wasser

entstand ein gelber Niederschlag, der abgesaugt und getrocknet wurde: 10.75 g (31.1% d. Th.). Aus Äthanol zitronengelbe Kristalle, Schmp. 169 bis 171°.

$C_{11}H_{10}N_2OS_2$. Ber. C 52.77, H 4.03, N 11.19, S 25.62.
Gef. C 52.89, H 4.10, N 11.35, S 25.62.

4-Amino-3-äthyl-2-thioxo-4-thiazolin-5-yl-phenylketon (1 b)

Umsetzung wie bei **1 a**, nur wurde hier 4 Stdn. zwischen 90 und 100° gerührt. Aufarbeitung: Das gesamte Reaktionsgemisch wurde auf die Hälfte eingengt, die abgedampfte Flüssigkeitsmenge durch Äthanol ersetzt und der dabei ausfallende Schwefel abgesaugt. Nun wurde soweit wie möglich am Rotavapor eingedampft, der ölige Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen, 5mal mit halbgesätt. Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene schwarze Öl wurde mit Benzol an standardisiertem Al_2O_3 säulenchromatographiert (120 g Al_2O_3 /10 g Öl). Die erste aus der Säule austretende gelbe Fraktion wurde eingedampft, das erhaltene Öl mit CS_2 digeriert und die dabei anfallende Substanz aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 152—154°; Ausb. 12% d. Th.

$C_{12}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 54.52, H 4.58, N 10.60, S 24.26.
Gef. C 54.71, H 4.51, N 10.49, S 24.17.

3-Alkyl-4-chloracetylamino-2-thioxo-4-thiazolin-5-yl-phenylketone (2 a, 2 b)

20 mMol **1** wurden unter Erwärmen in 200 ml absol. Benzol gelöst, 5 g K_2CO_3 darin aufgeschlämmt, unter Rühren 21 mMol Chloracetylchlorid, gelöst in 25 ml absol. Benzol, innerhalb 15 Min. zugetropft und 2.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Absaugen des K_2CO_3 wurde mit Wasser, $NaHCO_3$ -Lösung und wieder Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol (**2 a**) bzw. Methanol (**2 b**) umkristallisiert.

2 a: Orangegelbe Kristalle, Schmp. 134—137° (Zers.), Ausb. 44.8% d. Th.

$C_{13}H_{11}ClN_2O_2S_2$. Ber. C 49.33, H 3.84, Cl 10.40, N 8.22, S 18.81.
Gef. C 49.43, H 3.77, Cl 10.63, N 8.30, S 18.91.

2 b: Orangegelbe Kristalle, Schmp. 145—148° (Zers.), Ausb. 24.5% d. Th.

$C_{14}H_{13}ClN_2O_2S_2$. Ber. C 47.77, H 3.39, Cl 10.85, N 8.57, S 19.62.
Gef. C 47.73, H 3.45, Cl 10.92, N 8.64, S 19.67.

3-Alkyl-5-hydroxy-2-thioxo-2.3-dihydro-6H-thiazolo[5.4-f]-1.4-diazepine (3 a, 3 b)

2 wurde mit der 5- bis 7fachen Gewichtsmenge flüss. NH_3 versetzt und die erhaltene Lösung unter Feuchtigkeitsausschluß (NaOH-Trockenturm) solange gerührt, bis das Ammoniak verdampft war (für 100 ml NH_3 sind etwa 5 Stdn. nötig). Der braunviolette Rückstand wurde an der Pumpe so gut wie möglich trockengesaugt, zermahlen und mit Aceton portionsweise ausgekocht, bis die Extrakte farblos blieben. Diese wurden durch eine 20 cm hohe Al_2O_3 -Säule filtriert (Anm.: der erste Extrakt wird zweckmäßig durch eine eigene Säule filtriert); dabei bleibt der rotviolette Farbstoff am Start zurück. Die Acetonextrakte wurden gemeinsam eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

3 a: Blaßgelbe, verfilzte Nadelchen, Schmp. 177—179°, Ausb. 49.5% d. Th.

$C_{13}H_{11}N_3OS_2$. Ber. C 53.96, H 3.83, N 14.52, S 22.16.
Gef. C 53.99, H 3.87, N 14.57, S 22.22.

3 b: Gelbe, verfilzte Nadelchen, Schmp. 129—131°, Ausb. 16.8% d. Th.

$C_{14}H_{13}N_3OS_2$. Ber. C 55.42, H 4.32, N 13.85, S 21.14.
Gef. C 55.50, H 4.31, N 13.64, S 20.96.