

## Über die Nitroderivate von 5-Phenyl-1*H*-thieno-[3,2-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-onen

Von

**O. Hromatka und D. Binder**

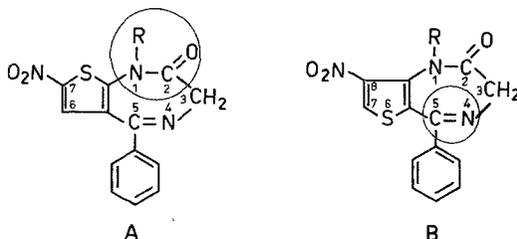
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,  
Österreich

(Eingegangen am 22. November 1972)

*Nitro Derivatives of 5-Phenyl-1H-thieno[3.2-e]1.4-diazepin-2(3H)-ones*

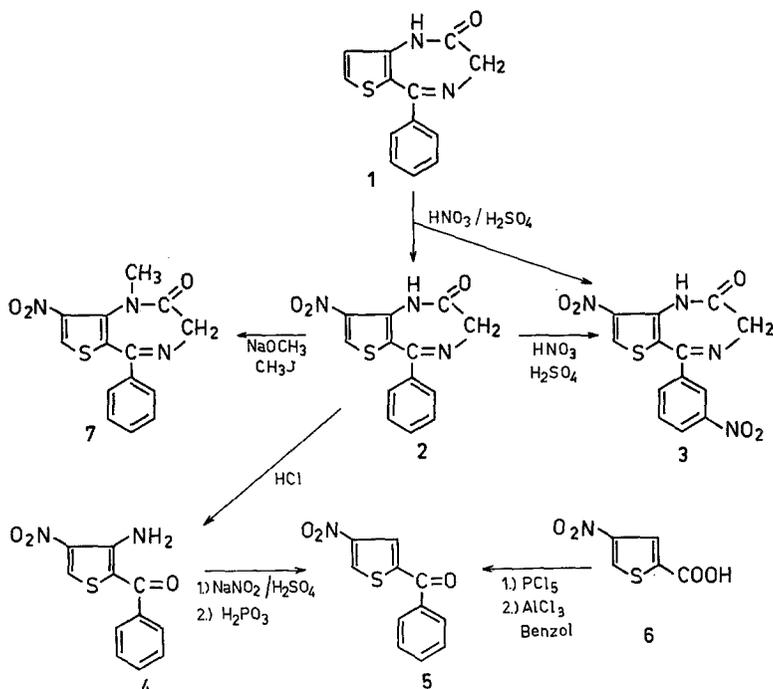
The nitration of the title compound **1** results to a main- and a by-nitroproduct. These were separated and their structure was confirmed by chemical proof.

Das in einer vorangehenden Arbeit<sup>1</sup> beschriebene 5-Phenyl-1*H*-thieno[3,2-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on wurde in Schwefelsäure bei 0° mit berechneten Mengen Nitriersäure nitriert. Wie literaturbekannt<sup>2</sup> ist und auch unsere Erfahrung an vielen Beispielen gezeigt hat, nehmen Substituenten in Stellung 2 des Thiophens auf die 3- und 5-Stellung starken dirigierenden Einfluß, während Substituenten in Stellung 3 zwar die 2-, aber nicht die 5-Stellung beeinflussen. Während also bei den 1*H*-Thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-onen<sup>3</sup> **A** die Nitrierung wegen der aktivierenden Wirkung der zum Thiophenschwefel  $\alpha$ -ständigen NH—CO-Gruppe



glatt in 7-Stellung erfolgte, sollte die Nitrogruppe bei **B** wegen der durch die C=N-Gruppe desaktivierten 7-Stellung in Stellung 8 eintreten. Wir erhielten ein Rohprodukt, dessen Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G; Laufmittel Äther) ein gelbes Hauptprodukt, ein gelbes Nebenprodukt und Ausgangsmaterial zeigte. Da wir mit 10proz. Überschuß an Nitriersäure gearbeitet hatten und noch immer Ausgangsmaterial vor-

handen war, nahmen wir von vornherein an, daß es sich beim Hauptprodukt um **2**, beim Nebenprodukt um die Dinitroverbindung handeln könnte. Da durch Umkristallisieren keine Trennung erreicht wurde, versuchten wir, die Nitroprodukte auf Grund ihrer unterschiedlichen Basizität (Nitrogruppe im Phenylkern bei **3**) zu trennen. Tatsächlich gingen in 0,1*n*-HCl **1** und **2** gerade noch in Lösung, während **3** schon ungelöst blieb. **2** ließ sich dann durch Umkristallisieren von **1** trennen.



Da das NMR-Spektrum des isolierten **2** keine eindeutige Aussage über die Position der Nitrogruppe zuließ, beschlossen wir, eine chemische Beweisführung durchzuführen. Dazu wurde **2** durch Rückflußerhitzen mit äthanol. HCl in **4** übergeführt. **4** ließ sich diazotieren und mit  $\text{H}_2\text{PO}_3$  zu **5** reduzieren. Diese Verbindung konnte durch Schmp. und IR-Spektren mit einer durch Umsetzen der literaturbekannten 4-Nitro-thiophen-2-carbonsäure (**6**)<sup>4</sup> in Benzol mit  $\text{PCl}_5$  und  $\text{AlCl}_3$  (wasserfr.) erhaltenen Verbindung **5** identifiziert werden.

Da das angenommene Dinitroprodukt auch durch Nitrieren von **2** erhalten wurde und bei der  $\text{KMnO}_4$ -Oxidation *m*-Nitrobenzoesäure ergab, war auch seine durch **3** wiedergegebene Struktur gesichert.

Setzt man das Natriumsalz von **2** mit Methyljodid um, so wird Verbindung **7** erhalten.

## Experimenteller Teil

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

41,1 g **1** wurden in 230 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bei 0° unter Rühren eingetragen. Gekühlt wurde während des ganzen Versuchs durch Eintragen von Trocken-  
 eis in die Lösung. Sobald sich alles gelöst hatte, wurde auf — 10° abgekühlt  
 und das Nitriergemisch, bestehend aus 11,5 ml HNO<sub>3</sub> (*D* = 1,42) und 18 ml  
 konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> während 20 Min. zugetropft, wobei die Temp. 0° nicht über-  
 schritt. Dann wurde noch 1 Stde. bei 0 bis — 5 °C gerührt, die Lösung in  
 6 l Eiswasser gegossen und mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert. Das ausfallende  
 kristalline Produkt wurde abgesaugt und in 2 l CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Um eine  
 möglichst vollständige Trennung von **2** und **3** durch die Unterschiede der  
 Basizität zu erreichen, wurden jeweils beide Verbindungen durch Salzsäure  
 in die Hydrochloride verwandelt. Durch Verdünnen mit Wasser — Einstellen  
 auf 0,1*n*-HCl — blieben nur **2** und das Ausgangsmaterial als Salze gelöst.  
 Der Prozeß mußte öfters wiederholt werden, so daß sich folgende, durch Vor-  
 versuche erarbeitete Arbeitsweise als nötig erwies. Es wurde demnach die  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung mit 100 ml 2*n*-HCl geschüttelt, dann 1,9 l Wasser zugegeben,  
 durchgeschüttelt, 2 l Äther zugegeben, durchgeschüttelt, die wäßr. Phase  
 abgetrennt und mit Äther gewaschen. Die mit dem Waschäther vereinigte  
 org. Phase wurde mit 30 ml 2*n*-HCl geschüttelt, 570 ml Wasser zugesetzt,  
 durchgeschüttelt, die wäßr. Phase abgetrennt und ausgeäthert. Diese  
 Operation wurde noch 4mal wiederholt. Die vereinigten salzsauren Phasen  
 wurden mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, das kristallin ausfallende **2** abgesaugt  
 und aus Äthanol umkristallisiert; Ausb. 28 g, Schmp. 215° (Zers.).

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 54,35, H 3,16, N 14,63.  
 Gef. C 54,50, H 2,97, N 14,49.

Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet und eingedampft. Der  
 kristalline Rückstand bestand aus 3,5 g reinem **3**. Die Substanz schmolz nach  
 Umkristallisieren aus Äthanol bei 230° unter Zers.

C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Ber. C 46,99, H 2,43. Gef. C 47,09, H 2,58.

**3 aus 2**

0,36 g **2** wurden bei 0° in 4 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst und Nitriersäure,  
 bestehend aus 0,15 ml HNO<sub>3</sub> (*D* = 1,42) und 0,3 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugegeben. Nach  
 1 Stde. Rühren bei 0° wurde auf Eis gegossen, mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und  
 mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wurde getrocknet und einge-  
 dampft. Der kristalline Eindampfrückstand wurde aus Äthanol umkristalli-  
 siert; Ausb. 0,25 g. Diese Substanz konnte durch Mischschmp. und identische  
 IR-Spektren mit **3** identifiziert werden.

*3-Amino-2-benzoyl-4-nitrothiophen* (**4**)

1,0 g **2** wurden unter Erwärmen in 60 ml Äthanol gelöst und 60 ml  
 6*n*-HCl zugesetzt. Die anfangs klare Lösung wurde 3 Stdn. unter Rückfluß  
 erhitzt, wobei sich feine Kristallnadeln abschieden. Nun wurden 120 ml  
 Wasser zugegeben, der Kristallbrei abgesaugt und mit Wasser und kaltem  
 Äthanol gewaschen; Ausb. 0,7 g, gelbe Nadeln, Schmp. (aus Äthanol)  
 176—177°.

C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 53,22, H 3,25, N 11,28.  
 Gef. C 53,08, H 3,25, N 11,31.

## 2-Benzoyl-4-nitrothiophen (5)

## a) Aus 4-Nitrothiophen-2-carbonsäure (6)

8,0 g **6** wurden in 145 ml absol. Benzol mit 11,3 g  $\text{PCl}_5$  2 Stdn. bei 65—70 °C gerührt. Dann wurde die Lösung auf 25° abgekühlt, 27,2 g wasserfr.  $\text{AlCl}_3$  zugegeben und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 100 g Eis und 100 ml konz.  $\text{HCl}$  zersetzt und — nach Abklingen der heftigen Reaktion — am Wasserbad einige Zeit erwärmt. Die Benzolphase wurde abgetrennt, mit 0,5*n*- $\text{NaOH}$  mehrmals ausgeschüttelt, getrocknet und eingengt. Die eingengte Lösung wurde auf eine Säule ( $\phi = 3$  cm), die 60 cm hoch mit Kieselgel (0,2—0,5 mm) gefüllt war, gebracht und mit 1500 ml Benzol eluiert. Von den 15 Fraktionen zu je 100 ml wurde die 4. bis 11. vereinigt und eingedampft. Der kristalline Rückstand — 0,7 g **5** — wurde aus Äthanol 2mal umkristallisiert und schmolz bei 121,5—123°.

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$ . Ber. C 56,64, H 3,03, N 6,01.  
Gef. C 56,49, H 3,02, N 6,07.

b) Aus **4**

1,24 g **4** wurden in 5 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelöst und unter Umschwenken mit 2,1 ml Wasser versetzt. Dann wurde auf — 10° abgekühlt und eine Lösung von 0,5 g  $\text{NaNO}_2$  in 1 ml Wasser unter die Oberfläche der Lösung langsam eingeleitet und noch etwa 15 Min. bei — 10 °C gerührt. Nun wurde etwas Harnstoff zugesetzt, die Lösung mit Eiswasser auf 70 ml verdünnt und unter starkem Rühren in 40 g auf — 5° gekühlte 50proz.  $\text{H}_2\text{PO}_3$  gegossen. Dann wurde noch 6 Stdn. bei 0° weitergerührt, die gelbe Kristallaufschlämmung mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mehrmals mit 2*n*- $\text{NaOH}$  ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand 0,7 g wurde 2mal aus Äthanol umkristallisiert und durch Schmp., Mischschmp. und IR-Spektren mit der nach dem Weg a) erhaltenen Substanz **5** identifiziert.

1-Methyl-8-nitro-5-phenyl-1*H*-thieno[3,2-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on (7)

0,38 g **2** wurden in 1,4 ml 1*n*-methanol.  $\text{NaOCH}_3$ -Lösung gelöst, im Vak. eingedampft, mit 6 ml *DMF* aufgenommen und mit 0,15 ml  $\text{CH}_3\text{J}$  versetzt. Nach 5 Stdn. bei Raumtemp. wurde im Vak. eingengt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ — $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen, die org. Phase zuerst mit 0,5*n*- $\text{NaOH}$ , dann mehrmals mit 2*n*- $\text{HCl}$  ausgeschüttelt und die vereinigten salzsauren Phasen mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert. Die ausfallenden Kristalle wurden filtriert, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol (Aktivkohle) umkristallisiert; Ausb. 0,20 g, Schmp. 183,5—185,5°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Ber. C 55,81, H 3,68. Gef. C 56,04, H 3,60.

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

## Literatur

- 1 *O. Hromatka* und *D. Binder*, *Mh. Chem.* **104**, 973 (1973).
- 2 *J. L. Goldfarb*, *J. B. Volkenstein* und *L. I. Belenky*, *Angew. Chem.* **80**, 547 (1968).
- 3 *O. Hromatka* und *D. Binder*, *Mh. Chem.* **104**, 704 (1973).
- 4 *P. Reynaud* und *R. Delaby*, *Bull. Soc. chim. France* **1955**, 1614.