

Über die Synthese von 8-Chlor- und 7,8-Dichlor-5-phenyl-1*H*-thieno[3,2-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on

Von

O. Hromatka, D. Binder und G. Pixner

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

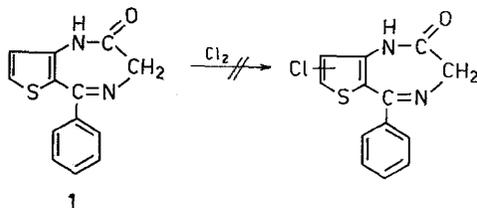
(Eingegangen am 22. November 1972)

*The Synthesis of 8-Chloro- and
7,8-Dichloro-5-phenyl-1*H*-thieno[3,2-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-one*

The preparation of the title compounds (**13** and **14**) and their methylation in position 1 are described.

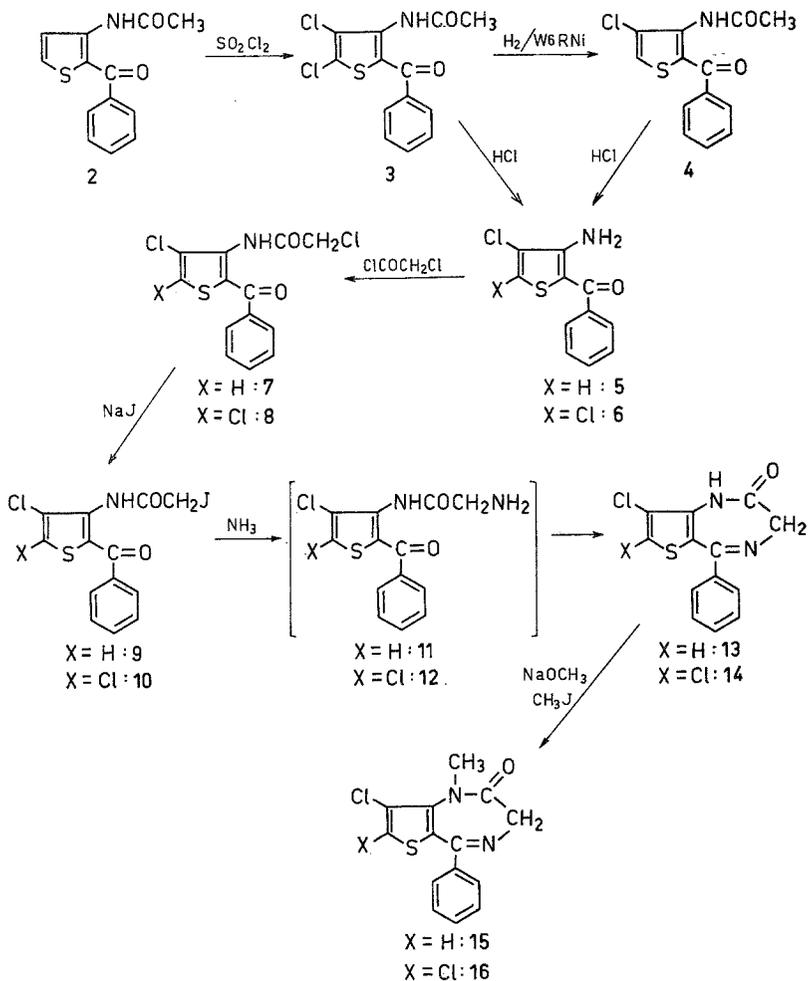
In Fortsetzung der Arbeiten auf dem Gebiet der 1*H*-Thieno[3,2-*e*]1,4-diazepine^{1, 2} sollten in der vorliegenden Arbeit Derivate, die im Thiophenkern chloriert sind, hergestellt werden.

Zunächst wurde versucht, das in einer früheren Mitteilung¹ beschriebene **1** zu chlorieren, doch trotz energischer Bedingungen, wie Kochen in SO₂Cl₂ mit J₂, Erhitzen in Pyridin mit Cl₂ im Bombenrohr auf 130° und mit Cl₂ und wasserfr. AlCl₃ in 2,3-Dichlorbenzol konnte keine Umsetzung festgestellt werden.



Daraufhin versuchten wir, in den verschiedenen Vorstufen zu chlorieren. Der 3-Acetylamino-thiophen-2-carbonsäure-methylester¹ erlitt jedoch bei der Umsetzung mit Cl₂ in Chloroform völlige Zersetzung, und die 3-Acetylamino-thiophen-2-carbonsäure ergab bei derselben Art der Chlorierung carboxylgruppen-freie Reaktionsprodukte. **2**, dessen Synthese gegenüber der früheren Mitteilung¹ wesentlich verbessert werden konnte, ließ sich zwar mit überschüss. SO₂Cl₂ in Eisessig glatt in die Dichlorverbindung **3** überführen; verwendete man aber molare

Mengen SO_2Cl_2 , um ein Monochlorprodukt zu erhalten, konnten im Dünnschichtchromatogramm nur **2** und **3** in etwa gleichen Mengen festgestellt werden. Auch bei tieferen Temperaturen (-20°) konnte kein Monochlorprodukt erhalten werden.



Die reduktive Abspaltung des zum Thiophenschwefel α -ständigen Chloratoms, bei gleichzeitigem Verbleib eines Nachbarchloratoms in Stellung **3**, ist in der Literatur beschrieben. Dieses Prinzip sollte nun im Sinne einer Synthese von **4** aus **3** Anwendung finden. *Steinkopf* und *Köhler*³ benutzten für solche partielle Enthalogenerungen Natriumamalgam oder den Umweg über die Grignardierung und anschließende

Hydrolyse. Da beide Methoden wegen der Carbonylgruppen in **3** nicht in Frage kamen, bot sich die katalytische Hydrierung an. Mit Palladium-Aktivkohle (10%) konnte jedoch trotz Zusatz von Natriummethylat keine Wasserstoffaufnahme festgestellt werden. Offenbar wirkte der Thiophenschwefel als Kontaktgift. Mit dem gegen Schwefel wesentlich unempfindlicheren W 6-Raney-Nickel konnte die Reduktion glatt durchgeführt werden, wenngleich auch etwas dabei entstehendes halogenfreies Produkt bei der Reindarstellung von **4** die Ausbeute verringerte. Voraussetzung für einen glatten Reduktionsverlauf ist allerdings Zusatz molarer Mengen eines HCl-Fängers. Am besten bewährte sich Natriummethylat.

Die Entacetylierung von **3** und **4** wurde in Äthanol, HCl durchgeführt. Alkalische Verseifung brachte bei **3** nur Verharzungsprodukte und bei **4** ein wesentlich weniger reines Produkt. Die Chloracetylierung von **5** und **6** zu **7** und **8** sowie deren Überführung in die Jodide **9** und **10** wurden analog zu schon früher beschriebenen Verfahren¹ mit guten Ausbeuten durchgeführt. Die Aminolyse von **9** bzw. **10** ergab **13** bzw. **14**, ohne daß die entsprechenden Aminoacetylamo-Verbindungen **11** bzw. **12** isoliert werden konnten. Schließlich konnten **13** und **14** in ihre Natriumsalze übergeführt und in DMF mit Methyljodid in Stellung 1 methyliert werden.

Experimenteller Teil

3-Acetylamino-2-benzoylthiophen (**2**)

101,7 g 3-Acetylamino-thiophen-2-carbonsäure¹ wurden in 3 l Benzol aufgeschlämmt, mit 116 g PCl₅ versetzt und 2 Stdn. bei 70° gerührt. Nach Erkaltenlassen wurden 295 g wasserfr. AlCl₃ zugegeben, erwärmt und 3 Stdn. unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde abgekühlt, die Reaktionslösung auf Eis gegossen, die Phasen getrennt, die wäbr. dreimal mit Benzol extrahiert, die vereinigten organ. Phasen mehrmals mit 2N-NaOH ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 88,3 g, Schmp. 96—97°. Diese Substanz konnte durch Schmp., Mischschmp. und IR-Spektren mit der in einer früheren Mitteilung¹ beschriebenen Substanz **2** identifiziert werden.

3-Acetylamino-2-benzoyl-4,5-dichlorthiophen (**3**)

100 g **2** wurden in 1 l Eisessig gelöst und unter Rühren mit 150 ml SO₂Cl₂ versetzt; dabei wurde durch Kühlen eine Temperatur von 20° eingehalten. Nach beendeter Zugabe wurde noch weitere 45 Min. bei Raumtemp. gerührt, die Reaktionslösung schließlich in 3 l Wasser eingetragen, wobei **3** als langsam kristallisierendes Öl ausfiel. Ausb. 100,8 g farblose Kristalle. Schmp. (aus Benzol/Cyclohexan) 132—136°.

C₁₃H₉Cl₂NO₂S. Ber. C 49,70, H 2,89, N 4,47.
Gef. C 49,50, H 2,64, N 4,65.

3-Acetylamino-2-benzoyl-4-chlorthiophen (4)

157 g **3** wurden mit insgesamt 490 ml 1N-methanol. NaOCH₃-Lösung versetzt und durch Zusatz von weiterem absol. Methanol völlig gelöst. Die Hydrierung erfolgte portionsweise mit W 6-Raney-Nickel in Ansätzen von 0,1 Mol in einer Mitteldruckhydrierapparatur bis zur berechneten Druckabnahme. Die vereinigten Reaktionslösungen wurden eingedampft, mit CH₂Cl₂/Wasser aufgenommen, die organ. Phase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus Äthanol umkristallisiert, Ausb. 80 g **4**, farblose Nadeln, Schmp. 183—185°.

C₁₃H₁₀ClNO₂S. Ber. N 5,03. Gef. N 5,01.

3-Amino-2-benzoyl-4-chlorthiophen (5)

80 g **4** wurden in 1 l Äthanol gelöst, zum Sieden erhitzt, 660 ml HCl (1 : 1) zugegeben und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das ausfallende Produkt abgesaugt, die Mutterlauge eingengt und wieder die Kristalle abgesaugt. Die vereinigten kristallinen Niederschläge wurden mit NaHCO₃-Lösung, dann mit Wasser gewaschen. Ausb. 56,3 g **5**, gelbe Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 123—124°.

C₁₁H₈ClNOS. Ber. C 55,58, H 3,39, N 5,89.
Gef. C 55,73, H 3,49, N 5,87.

3-Amino-2-benzoyl-4,5-dichlorthiophen (6)

90 g **3** wurden in 1 l Äthanol gelöst, zum Sieden erhitzt, mit 1 l HCl (1 : 1) versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde im Vak. auf die Hälfte eingengt, die Lösung mit Äther ausgeschüttelt, die organ. Phase mehrmals mit 2N-KOH ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Ausb. 43 g **6**, farblose Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 111—112°.

C₁₁H₇Cl₂N₂OS. Ber. C 48,60, H 2,59, N 5,15.
Gef. C 48,61, H 2,48, N 5,09.

2-Benzoyl-3-chloracetylamino-4-chlorthiophen (7)

55,3 g **5** wurden in 415 ml absol. Dioxan gelöst und in der Lösung 90 g K₂CO₃ suspendiert. Dann wurden unter Rühren 64 ml Chloracetylchlorid zugegeben, wobei die Temp. um 10° anstieg. Nach weiterem 4stdgn. Rühren bei Raumtemp. wurde die Reaktionslösung in eine Lösung von 60 g K₂CO₃ in 1 l Wasser eingetragen, der kristalline Niederschlag (69 g) abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Farblose Kristalle (**7**), Schmp. (aus Äthanol) 128—129°.

C₁₃H₉Cl₂N₂OS. Ber. C 49,69, H 2,89, N 4,46.
Gef. C 49,53, H 2,87, N 4,49.

2-Benzoyl-4,5-dichlor-3-chloracetylaminothiophen (8)

41 g **6** wurden in 360 ml absol. Dioxan gelöst und 62 g K₂CO₃ suspendiert. Dann wurden unter Rühren 41 ml Chloracetylchlorid zugegeben und noch ½ Stde. bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung in eine Lösung von 60 g K₂CO₃ in 1 l Wasser eingetragen, der ausfallende Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 49 g **8**, farblose Kristalle, Schmp. (aus Benzol) 126°.

C₁₃H₈Cl₃NO₂S. Ber. C 44,82, H 2,32, N 4,02.
Gef. C 44,73, H 2,29, N 4,17.

2-Benzoyl-4-chlor-3-jodacetylamino-thiophen (9)

68 g **7** wurden in 400 ml Aceton gelöst, mit 34,0 g NaJ versetzt und 1 Stde. zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Acetons wurde der Kristallkuchen mit Wasser und wenig CH_2Cl_2 digeriert, das Rohprodukt getrocknet und aus Benzol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 167—169°.

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClJNO}_2\text{S}$. Ber. C 38,49, H 2,24, N 3,45.
Gef. C 38,60, H 2,20, N 3,42.

2-Benzoyl-4,5-dichlor-3-jodacetylamino-thiophen (10)

31 g **8** wurden in 190 ml Aceton gelöst, mit 13,5 g NaJ versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Acetons wurde in CH_2Cl_2 /Wasser aufgenommen, die organ. Phase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 35 g **10**, farblose Nadeln, Schmp. 162—164°.

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{JNO}_2\text{S}$. Ber. C 35,48, H 1,83, N 3,18.
Gef. C 35,89, H 1,76, N 3,22.

8-Chlor-5-phenyl-1H-thieno[3,2-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (13)

74 g **9** wurden in 500 ml CH_2Cl_2 aufgeschlämmt und mit 3000 ml konz. Ammoniak 40 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Ein Teil des Reaktionsproduktes fiel aus, wurde abfiltriert und mehrmals mit Wasser digeriert. Im Filtrat wurden die Phasen getrennt, die organ. Phase getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mit dem filtrierten Produkt vereinigt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 29 g **13**, Schmp. 200—203°.

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}$. Ber. C 56,42, H 3,28, N 10,12.
Gef. C 56,41, H 3,41, N 9,88.

7,8-Dichlor-5-phenyl-1H-thieno[3,2-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (14)

35 g **10** wurden in 480 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit 3 l konz. NH_3 versetzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Ein Teil des Reaktionsproduktes fiel aus und wurde abgesaugt. Der Rest wurde durch Eindampfen der organ. Phase erhalten. Das Rohprodukt wurde in wenig CH_2Cl_2 gelöst, mit 2N-HCl versetzt und soviel Äther zugesetzt, daß die organ. Phase auf der wäßr. zu schwimmen kam. Die wäßr. Phase wurde nun abgetrennt, mit NaHCO_3 neutralisiert; der kristalline Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 24 g, aus Benzol farblose Nadeln, Schmp. 226—227°.

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 50,17, H 2,59, N 9,00, Cl 22,79.
Gef. C 50,16, H 2,65, N 9,03, Cl 22,78.

8-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-thieno[3,2-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (15)

18,3 g **13** wurden mit 75 ml 1N-methanol. NaOCH_3 -Lösung und 50 ml absol. Methanol versetzt und $\frac{1}{2}$ Stde. geschüttelt. Dann wurde im Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 200 ml DMF gelöst und mit 5 ml CH_3J versetzt, wobei sich die Mischung leicht erwärmte. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemp. wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand in CH_2Cl_2 /Wasser aufgenommen, die organ. Phase getrocknet und ein-

gedampft. Der kristalline Rückstand wurde zweimal aus Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 16 g **15**, farblose Kristalle, Schmp. 147—149°.

$C_{14}H_{11}ClN_2OS$. Ber. C 57,83, H 3,81, N 9,63.
Gef. C 57,99, H 3,86, N 9,62.

7,8-Dichlor-1-methyl-5-phenyl-1H-thienof[3,2—e]1,4-diazepin-2(3H)-on (16)

25 g **14** wurden in 85 ml 1N-methanol. NaOCH₃-Lösung gelöst, die Lösung im Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 190 ml DMF aufgenommen, mit 6,1 ml CH₃J versetzt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit CH₂Cl₂/Wasser aufgenommen, die organische Phase mit 1N-NaOH ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Ausb. 20 g **16**, farblose Kristalle, Schmp. (aus Äthanol) 122°.

$C_{14}H_{10}Cl_2N_2OS$. Ber. C 51,71, H 3,10. Gef. C 5,07, H 3,13.

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

Literatur

- ¹ *O. Hromatka* und *D. Binder*, Mh. Chem. **104**, 1105 (1973).
- ² *O. Hromatka* und *D. Binder*, Mh. Chem. **104**, 1343 (1973).
- ³ *W. Steinkopf* und *W. Köhler*, Ann. Chem. **532**, 250 (1937).