

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

Von

O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger

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

(Eingegangen am 22. November 1972)

### *Synthesis of 5-Phenyl-1H-thieno[3,4-e]1,4-diazepin-2(3H)-one*

The synthesis of 5-phenyl-1*H*-thieno[3,4-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-one (**16**), its alkylation in position 1 and the preparation of the intermediate 3-(4-aminothienyl)-phenylketone (**8**) are described. In addition thieno[3,4-*b*]pyridin-2(1*H*)-one (**7**) is described.

Von entscheidender Bedeutung für die Synthese von **16** war die Darstellung von 3-(4-Aminothieryl)-phenyl-keton (**8**), das auf 2 verschiedenen Wegen dargestellt werden konnte. Als Ausgangsmaterial für die Synthese von **8** diente in jedem Falle das von *Cheney* und *Piening*<sup>1</sup> erstmals beschriebene 4-Amino-3-thiophencarbonsäuremethyl-ester-hydrochlorid (**1**).

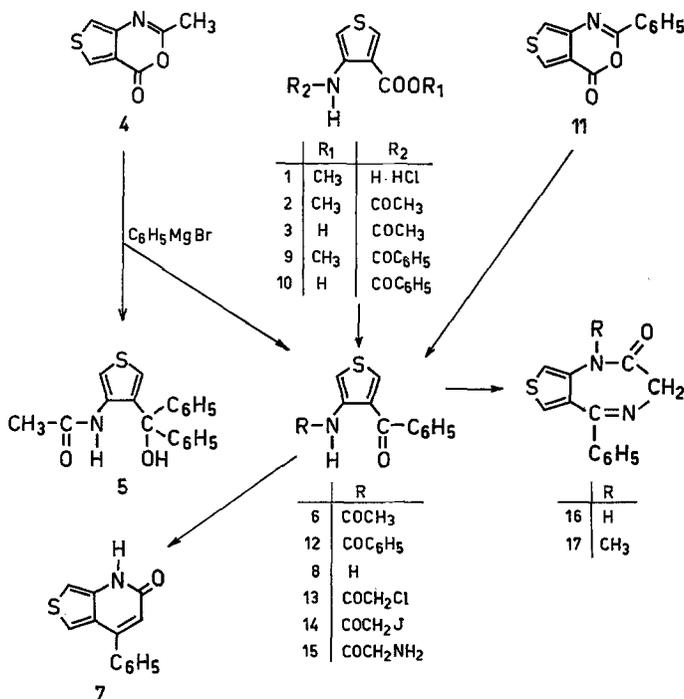
### *a) Synthese von 8 über eine Grignardreaktion*

Vorerst wurde **1** in Dioxan mit Acetylchlorid und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Säurefänger zu **2** acetyliert. Schonende Verseifung von **2** lieferte die Carbonsäure **3**, welche mittels sied. Essigsäureanhydrid zum Oxazinon **4** dehydratisiert werden konnte. Inverse *Grignard*reaktion von **4** mit C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>MgBr lieferte **6** nur als Nebenprodukt (nach Dünnschichtchromatographie). Als Hauptprodukt entstand das Carbinol **5**, welches nur zum Teil von **6** getrennt werden konnte. Aus den so erhaltenen Mutterlaugen konnte **6** nicht zur Kristallisation gebracht werden. Verseifung des verbliebenen Gemisches **5** + **6** mittels wäßrig-äthanol. KOH lieferte nicht **8**, sondern durch intramolekulare Kondensation **7** als gut kristallisierte Verbindung, deren IR-Spektrum mit einer sehr starken Carbonylbande bei 1660 cm<sup>-1</sup> die angegebene Amidstruktur nahelegte. Erst Hydrolyse mittels wäßrig-äthanol. HCl lieferte, neben teilweiser Zersetzung, **8** in insgesamt unbefriedigender Ausbeute.

Eine wesentliche Verbesserung der Ausbeute an **8** konnte durch Verwendung des weniger reaktiven Oxazinons **11** zur *Grignard*reaktion

mit  $C_6H_5MgBr$  erreicht werden. Zu diesem Zwecke wurde (in Analogie zur Reaktionsfolge 1—6) **1** über **9** und **10** in **11** übergeführt. **11** lieferte bei der *Grignard*-reaktion reines **12** in 60% Ausbeute.

Daß bei dieser Reaktion keinerlei Carbinol, trotz des zur vollständigen Umsetzung nötigen überschüss. Phenylmagnesiumbromides und der erhöhten Reaktionstemperatur, gebildet wurde, kann durch die große



Raumerfüllung zweier Phenylreste, die den Eintritt eines dritten sterisch erschwert, erklärt werden. **12** war der schonenden alkalischen Hydrolyse zugänglich und lieferte reines **8** in einer Ausbeute von 60%.

#### b) Synthese von **8** über eine *Friedel—Crafts*-reaktion

Prinzipiell sollte es möglich sein, von der Carbonsäure **3**, über deren Säurechlorid, durch *Friedel—Crafts*-reaktion mit Benzol direkt zu **6** zu kommen.

Tatsächlich sind jedoch Thiophene mit 2 freien  $\alpha$ -Stellungen im allgemeinen gegen  $AlCl_3$  in der Hitze nicht stabil und verharzen leicht. Eigene diesbezügliche Versuche mit **3** brachten das erwartete negative Ergebnis. Schwächere *Lewis*-Säuren als  $AlCl_3$  ermöglichen nach Feststellungen von *Campane* und *Thomas*<sup>2</sup> die Reaktion mit Benzol nicht.

Eine, die Verwendung von Aluminiumchlorid ermöglichende Desaktivierung des Thiophenringes, trotz zweier freier  $\alpha$ -Stellungen, konnte mit **10** erreicht werden. Das Säurechlorid von **10** lieferte mit Benzol und  $\text{AlCl}_3$  in glatter Reaktion **12**. Maßgebend für diesen unerwartet starken Effekt scheint die räumliche Abschirmung des Thiophenringes durch die Benzoylaminogruppe zu sein, da 3-Thiophencarbonsäurechlorid selbst mit  $\text{AlCl}_3$  verharzt<sup>2</sup> und die Benzoylaminogruppe aus dem aromatischen Ring nur schwach Elektronen abzieht<sup>3</sup>.

Als Nebenreaktion bei der Bildung von **12** aus **10** trat eine intramolekulare HCl-Abspaltung unter Bildung von **11** auf.

### c) Synthese von **16** aus **8**

**8** wurde mit Chloracetylchlorid und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in Dioxan zu **13** umgesetzt. Von **13** führten zwei Wege zum Amin **15**. Einerseits durch Reaktion von **13** mit flüss.  $\text{NH}_3$  im Bombenrohr bei  $20^\circ$  und andererseits über das durch Finkelsteinreaktion aus **13** mit NaJ in Aceton erhältliche **14**, das nicht isoliert zu werden brauchte, durch Umsetzung desselben mit flüss.  $\text{NH}_3$  unter Rückfluß. Versuche, **15**, obwohl chromatographisch rein, zu kristallisieren, waren nicht erfolgreich. Hochvakuumdestillation von **15** lieferte nur ein durch thermische Cyclisierung mit **16** verunreinigtes Produkt. Ringschluß von **15** zu **16** erfolgte durch 50stdg. Kochen in absol. Äthanol. Ein Zusatz katalytischer Mengen Ameisensäure verkürzte die Reaktionszeit auf ein Viertel, ergab aber sehr starke Zersetzung.

**16** war der Alkylierung in Pos. 1 zugänglich, die am Beispiel der Methylierung, über das Natriumsalz von **16**, mit der ber. Menge  $\text{CH}_3\text{J}$ , unter Bildung von **17**, erreicht wurde.

## Experimenteller Teil

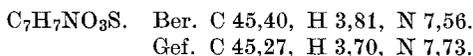
### 4-Acetylamino-3-thiophencarbonsäuremethylester (**2**)

194 g (1 Mol) 4-Amino-3-thiophencarbonsäuremethylester-hydrochlorid (**1**) wurden innerhalb 30 Min. zu einer Mischung von 157 g (2 Mol) Acetylchlorid und 414 g (3 Mol) wasserfr.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , in 1 l absol. Dioxan, unter kräftigem Rühren, portionsweise zugefügt. Die Temp. wurde dabei durch äußere Kühlung auf  $10\text{--}15^\circ$  gehalten. Nach Beendigung der Zugabe des Hydrochlorides **1** wurde noch 4 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch langsam zu 3 l Wasser gefügt. Nach Beendigung der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung wurde der Niederschlag in 500 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen. Nach Trocknung mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernung des Lösungsmittels im Vak. wurde der Rückstand aus viel Petroläther (*P.Ä.*, Sdp. 40 bis  $60^\circ$ ) umkristallisiert; farblose Kristalle, Schmp.  $67^\circ$ , Ausb. 180 g (90,5%).

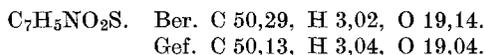
$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ . Ber. C 48,23, H 4,55, S 16,09.  
Gef. C 48,36, H 4,53, S 16,22.

*4-Acetylamino-3-thiophencarbonsäure (3)*

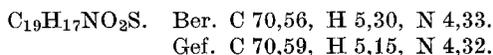
40 g **2** wurden mit 500 ml 2*n*-KOH 15 Min. lang kräftig gerührt. Die Lösung wurde filtriert und das Filtrat unter Zugabe von Eis mit konz. HCl stark angesäuert. Der farblose Niederschlag wurde abgesaugt, mit kaltem Wasser gut gewaschen und aus sehr wenig Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 207—208°, Ausb. 35,8 g (96,5%).

*2-Methyl-4H-thieno[3,4-d][1,3]-oxazin-4-on (4)*

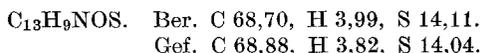
35 g **3** wurden mit 400 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  4 Stdn. unter Ausschluß von Feuchtigkeit gekocht; dann wurde im Vak. zur Trockene gedampft und der Rückstand aus wenig Benzol umkristallisiert. Farblose Prismen, Schmp. 121 bis 122°, Ausb. 29,2 g (92,1%).

*3-(4-Acetamidothienyl)-diphenyl-carbinol (5)*

33 g (0,198 Mol) **4** wurden in einer Mischung von 430 ml absol. Benzol und 214 ml absol. Äther gelöst, eine *Grignard*-Lösung aus 33 g (0,21 Mol) Brombenzol und 5,1 g (0,21 gAt) Mg-Spänen sowie 35 ml absol. Äther innerhalb von 2 Stdn. unter Rühren bei 0—5° zugetropft und bei Raumtemp. noch 18 Stdn. gerührt. Dann wurde bei 3 bis 8° mit 210 ml 2*n*-HCl versetzt. Die organ. Phase wurde abgetrennt, mit 2*n*-KOH mehrmals extrahiert, getrocknet, auf etwa 30 ml eingedampft, die Kristalle abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Farblose Prismen aus Äthanol, Schmp. 176—178°, Ausb. 25,2 g (39,4%).

*4-Phenyl-thieno[3,4-b]pyridin-2(1H)-on (7)*

2,2 g des aus den Mutterlaugen von **5** als Rohprodukt erhaltenen **6** wurden mit 20 ml 10proz. äthanol. KOH 45 Min. gekocht. Dann wurde im Vak. auf  $\frac{2}{3}$  des Ausgangsvolumens eingedampft und in Wasser gegossen. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 211°, Ausb. 1,7 g.

*3-(4-Aminothienyl)-phenyl-keton (8)*

Das aus den Mutterlaugen von **5** als Öl erhaltene rohe **6** wurde mit einer Mischung von 400 ml Äthanol und 400 ml 5*n*-HCl 4 Stdn. gekocht, im Vak. auf die Hälfte eingengt, mit Äther extrahiert und unter Eiskühlung alkalisch gemacht. Der Niederschlag wurde in Äther aufgenommen, getrocknet, eingedampft und aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Prismen, Ausb. 10,2 g (25,2%).

Zur Analyse wurde bei 10<sup>-3</sup> Torr und 100—110 °C (Luftbadtemp.) sublimiert; gelbe Nadeln, Schmp. 110°.

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NOS. Ber. C 65,00, H 4,46, N 6,89.  
Gef. C 65,30, H 4,54, N 6,73.

*4-Benzoylamino-3-thiophencarbonsäuremethylester (9)*

194 g (1 Mol) **1** wurden mit 281 g (2 Mol) Benzoylchlorid und 414 g (3 Mol) wasserfr. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 1 l absol. Dioxan, wie bei der Darstellung von **2** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Prismen (aus Äthanol), Schmp. 91—92°, Ausb. 205 g (78,6%).

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S. Ber. C 59,76, H 4,24, N 5,36.  
Gef. C 59,67, H 4,26, N 5,35.

*4-Benzoylamino-3-thiophencarbonsäure (10)*

200 g **9** wurden mit 31 g NaOH, 50 ml Wasser und 1,5 l Methanol 4 Stdn. gekocht, auf Zimmertemp. abgekühlt und mit konz. HCl stark angesäuert. Die Kristalle wurden abgesaugt, aus Äthanol umkristallisiert; farblose Nadeln, Schmp. 215—216°, Ausb. 181 g (95,7%).

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S. Ber. C 58,29, H 3,66, N 5,66.  
Gef. C 58,42, H 3,78, N 5,65.

*2-Phenyl-4*H*-thieno[3,4-*d*][1,3]-oxazin-4-on (11)*

50 g **10** wurden mit 300 ml Ac<sub>2</sub>O 4 Stdn. unter Ausschluß von Feuchtigkeit gekocht. Dann wurde im Vak. zur Trockene gedampft und der Rückstand aus wenig Benzol umkristallisiert; er gab farblose Prismen, Schmp. 172—173° (nach Kristallumwandlung bei 160°); Ausb. 43,5 g (94,1%).

C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S. Ber. C 62,87, H 3,08, N 6,11.  
Gef. C 62,90, H 3,10, N 6,08.

*3-(4-Benzoylaminothienyl)-phenyl-eton (12) aus 11 durch Grignardreaktion*

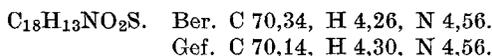
20 g **11** wurden in 800 ml absol. Benzol + 300 ml absol. Äther gelöst und unter Ausschluß von Feuchtigkeit und Luft eine aus 15,7 g Brombenzol, 2,43 g Magnesiumspänen und 100 ml absol. Äther bereitete Grignardlösung bei 40° innerhalb 30 Min. zugetropft. Hierauf wurde noch 3 Stdn. gerührt und anschließend 1 Stde. gekocht. Danach wurde auf 20 °C abgekühlt, mit 2*n*-HCl zersetzt, die organ. Phase abgetrennt, mit 2*n*-HCl, Wasser, 2*n*-KOH und wieder mit Wasser extrahiert, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft; aus Äthanol farblose Prismen, Schmp. 143—145°, Ausb. 15,2 g (58,6%).

*8 durch alkalische Hydrolyse von 12*

45,3 g **12** wurden mit 760 ml Äthanol und 760 ml 5*n*-KOH gemischt und die Luft im Reaktionsgefäß durch N<sub>2</sub> verdrängt. Die Apparatur wurde gegen die Atmosphäre durch eine Gummiblase geschützt. Sodann wurde unter kräftigem Rühren 16 Stdn. gekocht, die Lösung auf Zimmertemp. abgekühlt und in 3 l Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Rückstand, aus Äthanol umkristallisiert, gab gelbe Nadeln, Schmp. 110°, Ausb. 18,11 g (60,5%).

**12 aus 10 durch Friedel—Craftsreaktion**

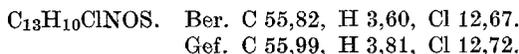
180 g **10** wurden in 1 l absol. Benzol mit 153 g  $\text{PCl}_5$  15 Min. gekocht. Dann wurde auf  $50^\circ$  abgekühlt und 293 g  $\text{AlCl}_3$  zugefügt. Danach wurde 4 Stdn. gekocht, abgekühlt, mit Eiswasser zersetzt, die organ. Phase abgetrennt, mit 2*n*-HCl, Wasser und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert, getrocknet und eingedampft; aus Äthanol farblose lange Nadeln, Schmp.  $143\text{--}145^\circ$ , Ausb. 169 g (74,9%).

*Isolierung von 11 bei der Bildung von 12 aus 10 durch Friedel—Craftsreaktion*

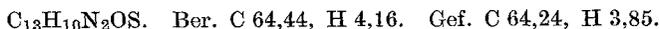
Ein Teil der nach der vorigen Vorschrift erhaltenen Mutterlaugen wurde eingedampft, in wenig  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und über eine Chromatographiersäule ( $40 \times 2$  cm), Sorptionsmittel Kieselgel (0,2—0,5 mm; Merck), Laufmittel Benzol, getrennt. **11** wurde als erste Fraktion erhalten.

**3-(4-Chloracetylaminothienyl)-phenyl-ke-ton (13)**

9,6 g **8** wurden in 87 ml absol. Dioxan gelöst, 9,5 g wasserfr.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  zugegeben und unter Rühren binnen 10 Min. 19 g Chloracetylchlorid zutropft. Nach 3 Stdn. Rühren wurde die Mischung in überschüss. konz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gegossen. Der Niederschlag wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die org. Phase wurde mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft; aus Äthanol (unter Zusatz von wenig Aktivkohle) farblose Prismen, Schmp.  $125^\circ$ , Ausb. 9,0 g.

**5-Phenyl-1*H*-thieno[3,4—*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on (16)****Methode 1:**

5 g **13** wurden mit 20 ml flüss.  $\text{NH}_3$  im Bombenrohr bei Zimmertemp. geschüttelt. Nach 10 Min. erfolgte Lösen, sodann wurde noch 30 Min. bei Zimmertemp. belassen. Nach Entfernung des Ammoniaks wurde der verbliebene Rückstand zwischen Äther und 0,3*n*-HCl verteilt, die wäbr. Phase abgetrennt, mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Trocknung mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen verblieben 3,7 g eines farblosen Öles, welches in 50 ml absol. Äthanol 50 Stdn. unter Rückfluß gekocht wurde. Nach Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand aus Benzol umkristallisiert; farblose Prismen, Schmp.  $177\text{--}178^\circ$ , Ausb. 3,1 g (71,7%).

**Methode 2:**

5 g **13** wurden in 50 ml absol. Aceton mit der ber. Menge (2,7 g)  $\text{NaJ}$  1 Stde. gekocht. Sodann wurde zur Trockene gedampft und der Rückstand zwischen Wasser und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verteilt. Die org. Phase wurde mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, 30 ml flüss.  $\text{NH}_3$  zugefügt und die Mischung 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernung von  $\text{NH}_3$  wurde die org. Phase zuerst mit Wasser, dann mit 2*n*-HCl erschöpfend extrahiert, die salzsauren Extrakte

unter Eiskühlung neutralisiert und der Niederschlag in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen. Nach Trocknung und Verdampfung des  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde der Rückstand mit 50 ml absol. Äthanol 50 Stdn. gekocht. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Benzol wurden 3,3 g **16** erhalten.

*1-Methyl-5-phenyl-1H-thieno[3,4-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (17)*

2,42 g **16** wurden mit 0,54 g Natriummethylat in 50 ml Methanol gelöst, zur Trockene gedampft, der Rückstand in absol. *DMF* gelöst und diese Lösung mit 1,42 g  $\text{CH}_3\text{J}$  versetzt. Die Lösung wurde 12 Stdn. bei Raumtemp. belassen, dann im Vak. zur Trockene gedampft, der Rückstand mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 2*n*-NaOH aufgenommen; die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet, eingedampft und bei  $10^{-3}$  Torr und 130 °C Luftbadtemp. destilliert (Ausb. 1,0 g).

Zur Analyse wurde das *Pikrat* von **17** hergestellt und aus Äthanol umkristallisiert; gelbe Prismen, Schmp. 215—218° (unter Zers.)

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ . Ber. C 49,48, H 3,12, N 14,42.  
Gef. C 49,36, H 3,13, N 14,28.

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

### Literatur

- <sup>1</sup> *L. C. Cheney* und *J. R. Piening*, *J. Amer. Chem. Soc.* **67**, 729 (1945).
- <sup>2</sup> *E. Campaigne* und *H. L. Thomas*, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 5365 (1955).
- <sup>3</sup> *H. A. Staab*, Einführung in die theoretische organische Chemie, S. 584. Weinheim: Verlag Chemie. 1959.