

## Über die Nitrierung von 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on

Von

O. Hromatka, D. Binder und P. Stanetty

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

(Eingegangen am 22. November 1972)

*The Nitration of 7-Chlor-5-phenyl-1H-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2(3H)-one*

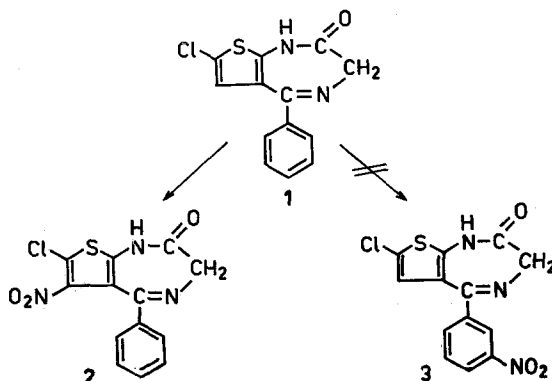
The said compound (1) yielded a product whose structure was determined by chemical methods.

Bei der Nitrierung von 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2(3*H*)-on (1) wurde ein Produkt erhalten, dessen Struktur durch chemische Beweisführung bestimmt wurde.

In der voranstehenden Abhandlung<sup>1</sup> wurde über die Synthese von 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on (1) berichtet.

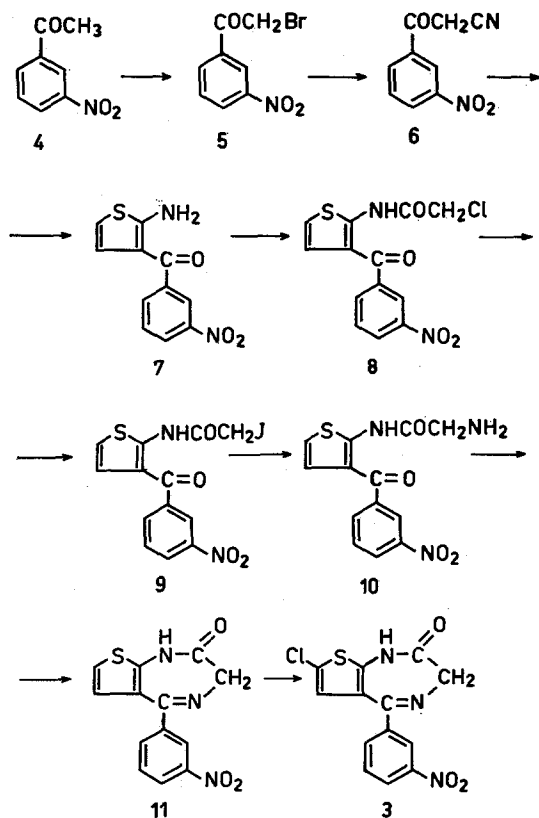
Wir haben nun das Verhalten dieser Verbindung bei der Nitrierung untersucht. Da bei den entsprechenden Benzodiazepinen<sup>2</sup> Nitrierung der *m*-Stellung des 5-Phenylringes eintritt und da der Thiophenring leicht substituierbar ist, kamen als Nitrierungsprodukte von 1 die beiden Verbindungen 2, aber auch 3 in Betracht (Schema 1).

Schema 1



Die Nitrierung von **1** bei  $-10^{\circ}\text{C}$  führte in sehr guter Ausbeute zu einem einheitlichen Produkt. Die Elementaranalyse ergab die für ein Mononitrierungsprodukt berechneten Werte. Da durch Interpretation des IR- und NMR-Spektrums keine sichere Zuordnung der Verbindung

Schema 2

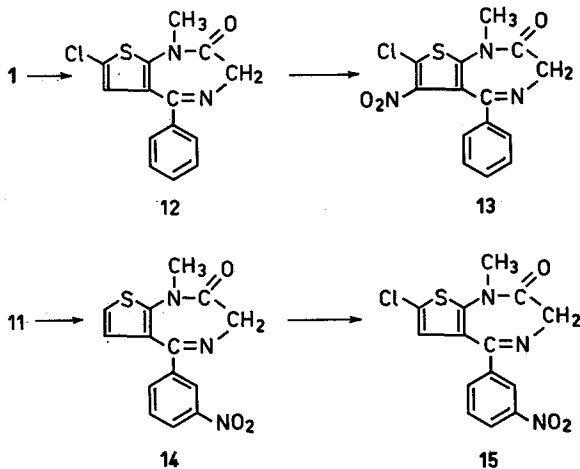


zu den Formeln **2** bzw. **3** möglich war, wurde **3** auf völlig unabhängigem Wege synthetisiert und mit dem erhaltenen Nitrierungsprodukt von **1** verglichen. Die zu diesem Zweck entwickelte Synthese zeigt Schema 2.

*m*-Nitrophenacylanid (**6**) ist in der Literatur<sup>3</sup> zwar beschrieben, doch waren weder der Weg noch die Ausbeute zur Herstellung eines Ausgangsproduktes für eine über mehrere Stufen führende Synthese geeignet. Die im obigen Formelschema skizzierte Möglichkeit, ausgehend

vom käuflichen *m*-Nitroacetophenon (4) durch Seitenkettenbromierung und nachfolgende *Kolbe*-Nitrilsynthese zu 6 zu gelangen, erschien gangbar und einfach und ließ sich mit guter Ausbeute realisieren. Durch Umsetzung mit Bis-(Mercaptoacetaldehyd) nach dem Prinzip der *Gewald*-Reaktion<sup>4</sup> wurde aus 6 die Verbindung 7 erhalten. Die Synthese des Diazepinderivates 11 erfolgte nach einer im Prinzip von uns schon öfter angewandten Reaktionsfolge<sup>1</sup> über die Zwischenprodukte 8 bis 10. Die Chlorierung von 11 zu 3 wurde mittels Sulfurylchlorid in Eisessig durchgeführt.

Schema 3



Durch Vergleich der Eigenschaften von 3 mit dem Nitrierungsprodukt von 1 konnte diesem die Struktur 2 zugeschrieben werden. 2 und 3, die auf voneinander völlig unabhängigen Wegen dargestellt wurden, unterschieden sich sehr deutlich im Schmelzpunkt, Dünnschichtchromatogramm und IR-Spektrum. Auch die 1-Methylderivate von 2 und 3 (13 bzw. 15) wurden synthetisiert (Schema 3) und erwiesen sich als nicht identisch.

Da bei den angewandten schonenden Reaktionsbedingungen bei der Nitrierung von 1 (12) die Bildung anderer Nitrierungsprodukte außer 2 (13) bzw. 3 (15) ausgeschlossen werden muß, konnten damit die Strukturen für 2 und 13 als gesichert angesehen werden.

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.

### Experimenteller Teil

#### 7-Chlor-6-nitro-5-phenyl-1H-thieno[2,3-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (2)

12,2 g **1** wurden bei 0 °C in 60 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst. Die gelbbraune Lösung wurde auf — 20 °C abgekühlt und innerhalb von 20 Min. mit einem Gemisch aus 2,2 ml rauch. HNO<sub>3</sub> mit 10 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung noch 20 Min. bei — 10 °C gerührt und danach in 3 l Wasser gegossen. Diese Lösung wurde mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, der abgeschiedene Feststoff (12 g) abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmolzen die gelbbraunen Kristalle bei 245—250 °C (Zers.).

C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 48,53, H 2,51, N 13,06.  
Gef. C 48,67, H 2,55, N 12,94.

#### 7-Chlor-1-methyl-6-nitro-5-phenyl-1H-thieno[2,3-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (13)

2,2 g **12** wurden bei 0 °C in 50 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst. Diese Lösung wurde auf — 20 °C abgekühlt und innerhalb von 20 Min. mit einem Nitriergemisch aus 0,45 ml rauch. HNO<sub>3</sub> und 1,2 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Mischung noch 20 Min. bei — 10 °C gerührt und danach in 1 l Wasser gegossen. Die wäßr. Lösung wurde mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und der abgeschiedene Feststoff in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Die org. Phase wurde abgetrennt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft (2,6 g). Nach Umkristallisieren aus Benzol schmolzen die gelben Kristalle bei 179—181 °C.

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 50,08, H 3,00, N 12,51.  
Gef. C 50,16, H 2,96, N 12,72.

#### m-Nitrophenacylcyanid (6)

141,2 g **4** wurden unter Rühren in 500 ml absol. CHCl<sub>3</sub> gelöst und bei 50 °C innerhalb 1 Stde. mit einer Lösung von 137,5 g Brom in 150 ml absol. CHCl<sub>3</sub> versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wurde eingedampft, der Rückstand in 800 ml Äthanol suspendiert und bei Raumtemp. unter Rühren mit einer Lösung von 170 g KCN in 400 ml Wasser versetzt. Während das m-Nitrophenacylbromid (**5**) in Lösung ging, begann sich aus der dunklen Lösung das Kaliumsalz von **6** abzuscheiden. Nach 1 Stde. wurde auf 5 °C abgekühlt, der gelbe Feststoff abgesaugt und mit eiskaltem Äthanol nachgewaschen. Das so erhaltene Kaliumsalz wurde nun in etwa 6 l Wasser gelöst und **6** mit 2*n*-HCl gefällt, abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet (117 g). Das Produkt schmolz in Übereinstimmung mit der Literatur bei 147—149 °C.

#### 2-Amino-3-(m-nitrobenzoyl)-thiophen (7)

Eine siedende Lösung von 114 g **6** und 47,7 g 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian in 600 ml absol. Dioxan wurde mit 5 ml Triäthylamin versetzt und nach 3 Min. im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, zweimal mit 2*n*-HCl, zweimal mit 2*n*-NaOH und einmal mit Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde dann über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Es hinterblieb ein orangegelber Feststoff, dessen Reinheit zum Einsatz in die nächste Stufe ausreichend war; Ausb. 45,9 g, Schmp. 162—165 °C.

*2-Chloracetylamino-3-(m-nitrobenzoyl)-thiophen (8)*

In einer Lösung von 45,1 g **7** in 350 ml absol. Dioxan wurden unter Rühren 50 g  $K_2CO_3$  suspendiert. Diese Suspension wurde mit 62 ml Chloracetylchlorid versetzt, wobei die Temp. unter 60 °C gehalten wurde. Nach der Zugabe wurde 1½ Stdn. gerührt, die Reaktionsmischung dann in 2 l Wasser gegossen, der abgeschiedene Feststoff abgesaugt, neutral gewaschen und nach dem Trocknen mit wenig  $CH_2Cl_2$  digeriert; Ausb. 32,9 g, Schmp. der hellgelben Nadeln (aus Benzol) 194—196 °C.

$C_{13}H_9ClN_2O_4S$ . Ber. C 48,08, H 2,79, N 8,63.

Gef. C 48,11, H 2,79, N 8,52.

*2-Jodacetylamino-3-(m-nitrobenzoyl)-thiophen (9)*

26,5 g **8** wurden in 270 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 13,5 g NaJ 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand zwischen Wasser und  $CH_2Cl_2$  verteilt, die org. Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft; gelbe Nadeln (31,6 g), Schmp. (aus Äthanol) 144—145 °C.

$C_{13}H_9JN_2O_4S$ . Ber. C 37,51, H 2,18, N 6,73.

Gef. C 37,79, H 2,20, N 6,77.

*2-Aminoacetylamino-3-(m-nitrobenzoyl)-thiophen (10)*

29,2 g **9** wurden in 300 ml  $CH_2Cl_2$  gelöst und nach dem Übersichten mit 1500 ml konz.  $NH_3$  42 Stdn. ohne wesentliche Vermischung der Phasen gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die org. Phase mit verd. HCl (1 : 1, *v/v*) geschüttelt und 5 Stdn. im Eiskasten kristallisieren gelassen. Das abgeschiedene Hydrochlorid wurde abgesaugt, die Base mit  $NaHCO_3$ -Lösung in Freiheit gesetzt und in  $CH_2Cl_2$  aufgenommen. Diese Lösung wurde über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Der gelbe Rückstand (**10**) enthielt schon kleine Mengen **11** und wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt; Ausb. 13,0 g.

*5-(m-Nitrophenyl)-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on (11)*

13 g **10** wurden in 130 ml Eisessig 30 Min. gekocht. Danach wurde das Lösungsmittel im Vak. abgedampft und der Rückstand mit warmem  $CH_2Cl_2$  digeriert, nach dem Erkalten abgesaugt und mit  $CH_2Cl_2$  nachgewaschen. Aus der Mutterlauge konnte noch eine kleine Menge **11** gewonnen werden; Ausb. 7,82 g. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmolzen die hellbraunen Kristalle bei 223—225 °C.

$C_{13}H_9N_3O_3S$ . Ber. C 54,34, H 3,16, N 14,63.

Gef. C 54,16, H 3,26, N 14,58.

*7-Chlor-5-(m-nitrophenyl)-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on (3)*

6,5 g **11** wurden in 100 ml Eisessig gelöst und unter Rühren mit 4,5 g  $SO_2Cl_2$  versetzt. Nach einigen Min. begann die Abscheidung gelber Kristalle. Nach 1 Stde. wurde die Reaktionsmischung auf 10 °C abgekühlt, das Hydrochlorid abgesaugt und mit Äther gewaschen. Nun wurde es unter Zusatz von  $CH_2Cl_2$  mittels einer  $NaHCO_3$ -Lösung in die Base übergeführt. Diese wurde abgesaugt; die org. Phase wurde über  $Na_2SO_4$  getrocknet und gab beim Eindampfen eine weitere Menge von gleicher Reinheit; Ausb. 5,1 g hellbraune Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 232—234 °C (Zers.).

$C_{13}H_8ClN_3O_3S$ . Ber. C 48,53, H 2,51, N 13,06.

Gef. C 48,34, H 2,56, N 13,00.

*1-Methyl-5-(m-nitrophenyl)-1H-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3H)-on (14)*

6,3 g **11** wurden in 22 ml einer 1*n*-NaOCH<sub>3</sub>-Lösung in absol. Methanol gelöst und im Vak. zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Natriumsalz wurde in 20 ml *DMF* aufgenommen und mit 3,2 g CH<sub>3</sub>J versetzt. Nach 1 ½ Stdn. wurde der abgeschiedene Feststoff abgesaugt. 4,9 g farblose Kristalle, Schmp. (aus Äthanol) 196—198 °C.

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 55,80, H 3,68, N 13,95.

Gef. C 55,67, H 3,69, N 13,88.

*7-Chlor-1-methyl-5-(m-nitrophenyl)-1H-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3H)-on (15)*

3,4 g **14** wurden in 15 ml absol. CHCl<sub>3</sub> gelöst und nach Zugabe von 1,7 g SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Base mittels NaHCO<sub>3</sub>-Lösung freigemacht, die org. Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft; Ausb. 3,6 g. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmolzen die hellbraunen Kristalle bei 201—203 °C.

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 50,08, H 3,00, N 12,51.

Gef. C 50,00, H 3,06, N 12,45.

**Literatur**

- <sup>1</sup> O. Hromatka und D. Binder, *Mh. Chem.* **104**, 704 (1973).
- <sup>2</sup> R. Jan Fryer, B. Brust und L. H. Sternbach, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4977.
- <sup>3</sup> F. N. Stepanov und N. S. Vul'fsov, *Chem. Abstr.* **55**, 18747 h.
- <sup>4</sup> K. Gewald, *Chem. Ber.* **98**, 3571 (1965).