

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

Von

O. Hromatka, D. Binder, C. R. Noe, P. Stanetty und W. Veit

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

(Eingegangen am 22. November 1972)

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

The preparation of in position 6 and 7 mono- and dimethyl-substituted 5-phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-ones and their methylation in position 1 are described. The thienodiazepine **5 b** was furthermore chlorinated, brominated and nitrated in position 7.

Es wird die Synthese von in Stellung 6 und 7 mono- und dimethylsubstituierten 5-Phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-onen und ihre Methylierung in Stellung 1 beschrieben. Das Thienodiazepin **5 b** wurde außerdem in Stellung 7 chloriert, bromiert und nitriert.

In einer vorangegangenen Mitteilung¹ wurde über die Synthese des 5-Phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-ons berichtet. Weitere Arbeiten ergaben, daß sich die dabei angewendete Reaktionsfolge auch auf im Thiophenkern methylysubstituierte 2-Amino-3-benzoylthiophene anwenden läßt. Allerdings machten die Einflüsse der verschiedenen Substituenten auf die Eigenschaften des Moleküls und die Elektronenverteilung im Thiophenkern in den meisten Fällen Modifikationen in der Reaktionsführung notwendig.

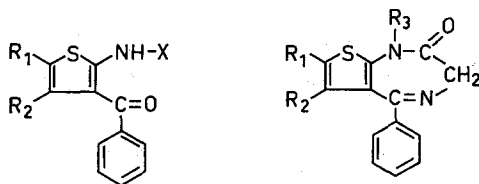
Von den als Ausgangsverbindungen benötigten 2-Amino-3-benzoylthiophenen waren **1 a** und **1 c** in der Literatur noch nicht beschrieben. Sie wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift von *Gewald et al.*² aus Phenacylcyanid, Propionaldehyd bzw. Methyläthylketon, Schwefel und Triäthylamin hergestellt; **1 c** erhielten wir allerdings in besseren Ausbeuten, wenn zunächst die *Knoevenagel*-Kondensation von Phenacylcyanid und Methyläthylketon durchgeführt wurde und das rohe Reaktionsprodukt dann erst mit Schwefel umgesetzt wurde.

Die Chloracetylierung von **1 a**, **1 b** und **1 c** zu **2 a**, **2 b** und **2 c** erfolgte

mit Chloracetylchlorid in Dioxan mit K_2CO_3 als HCl-Fänger in sehr guter Ausbeute.

Die *Finckelstein*-Reaktion zu **3 a**, **3 b** und **3 c** verlief praktisch quantitativ.

Der Austausch des Jods gegen die NH_2 -Gruppe zu den Verbindungen **4 a**, **4 b** und **4 c** konnte sowohl durch Rückflußkochen mit flüssigem NH_3 als auch mit einem Gemisch von NH_3 mit CH_2Cl_2 erreicht werden.



	R ₁	R ₂	X
1a	CH ₃	H	H
1b	H	CH ₃	H
1c	CH ₃	CH ₃	H
2a	CH ₃	H	COCH ₂ Cl
2b	H	CH ₃	COCH ₂ Cl
2c	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ Cl
3a	CH ₃	H	COCH ₂ J
3b	H	CH ₃	COCH ₂ J
3c	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ J
4a	CH ₃	H	COCH ₂ NH ₂
4b	H	CH ₃	COCH ₂ NH ₂
4c	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ NH ₂

	R ₁	R ₂	R ₃
5a	CH ₃	H	H
5b	H	CH ₃	H
5c	CH ₃	CH ₃	H
6	Cl	CH ₃	H
7	Br	CH ₃	H
8	NO ₂	CH ₃	H
9a	CH ₃	H	CH ₃
9b	H	CH ₃	CH ₃
9c	CH ₃	CH ₃	CH ₃
10	Cl	CH ₃	CH ₃
11	Br	CH ₃	CH ₃
12	NO ₂	CH ₃	CH ₃

4 b konnte infolge des schon bei der Aminierung sich teilweise vollziehenden Ringschlusses zu **5 b** nicht rein isoliert werden.

Der Ringschluß zu **5 a**, **5 b** und **5 c** erfolgte durch längeres Kochen in absol. Äthanol.

5 b ließ sich in Stellung 7 mit Sulfurylchlorid in Chloroform zu **6** chlorieren und in Eisessig mit Br_2 zu **7** bromieren.

Die Nitrierung zu **8** erfolgte mit Nitriersäure bei 0° .

Die Methylierung der Natriumsalze von **5 a**, **5 b** und **5 c** in Stellung 1 zu **9 a**, **9 b** und **9 c** erfolgte in Dimethylformamid mit CH_3J .

9 b ließ sich mit SO_2Cl_2 bzw. Br_2 in Chloroform zu **10** bzw. **11** halogenieren und zu **12** bei $-5^\circ C$ nitrieren.

Experimenteller Teil

2-Amino-3-benzoyl-5-methylthiophen (**1a**)

Zu einer Mischung von 6,7 g Phenacylcyanid, 10 ml Dimethylformamid (*DMF*), 1,5 g Schwefel und 6,4 ml Triäthylamin wurden unter Rühren 3,4 ml Propionaldehyd so langsam zusetzt, daß die Temperatur nicht über 50°

anstieg. Dann wurde 1 Stde. weitergerührt und auf 100 ml Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Öl wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen, die Lösung mit 2*n*-HCl, 2*n*-NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mit wenig Äther ausgekocht, kalt filtriert und mehrmals mit wenig kaltem Äther gewaschen. Das sehr reine Produkt wurde in die nächste Stufe eingesetzt. Für die Analyse konnte aus Äthanol umkristallisiert werden; Ausb. 5,5 g, Schmp. 123—126°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$. Ber. C 66,33, H 5,10, N 6,45.
Gef. C 66,16, H 5,12, N 6,55.

2-Amino-3-benzoyl-4,5-dimethylthiophen (1 c)

In einem 500-ml-Rundkolben mit Wasserabscheider und Rückflußkühler wurden 72,5 g Phenacyleyanid, 43 g Methyläthylketon, 4,25 g Piperidin und 6 g Eisessig in 180 ml Benzol unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Wasserabscheidung wurde das Reaktionsgemisch mit verd. HCl, Wasser und NaHCO_3 -Lösung geschüttelt und die org. Phase getrocknet. Nach Entfernung des Benzols wurde das verbleibende Produkt mit 15 g Schwefel und 100 ml Äthanol versetzt. Unter Rühren wurden allmählich 30 ml Diäthylamin zugetropft, wobei sich beträchtliche Wärme entwickelte; nach Abklingen dieser Wärmeentwicklung wurde noch weitere 2 Stdn. bei 40° gehalten. Anschließend kristallisierte das Produkt im Eisschrank, wurde abgesaugt und mit Alkohol gewaschen; Ausb. 29 g, Schmp. (aus Äthanol und Benzol) 136—138,5°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NOS}$. Ber. C 67,50, H 5,67, N 6,06.
Gef. C 66,87, H 5,65, N 5,89.

3-Benzoyl-2-chloracetyl-amino-thiophene (2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift

1 Mol **1** wurde in 1,1 l absol. Dioxan gelöst, 260 g K_2CO_3 suspendiert und unter Rühren 325 ml Chloracetylchlorid zugegeben. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde die Reaktionsmischung in eine Lösung von 90 g K_2CO_3 in 9 l Wasser gegossen, wobei sich **2** kristallin abschied; es wurde mit Wasser neutral gewaschen. Das Rohprodukt war für die weitere Umsetzung rein genug; es ließ sich aus Äthanol umkristallisieren.

3-Benzoyl-2-chloracetyl-amino-5-methylthiophen (2 a)

Ausb. 98%, farblose Kristalle, Schmp. 132—134°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$. Ber. C 57,24, H 4,12, N 4,77.
Gef. C 57,34, H 4,02, N 4,84.

3-Benzoyl-2-chloracetyl-amino-4-methylthiophen (2 b; $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}^*$)

Ausb. 94%, blaßgelbe Kristalle, Schmp. 134,5—135,5°.

3-Benzoyl-2-chloracetyl-amino-4,5-dimethylthiophen (2 c; $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}^*$)

Ausb. 96%, blaßgelbe Kristalle, Schmp. 127—127,5°.

* Die Analyse (C, H, N) bestätigte die angegebene Bruttoformel.

*3-Benzoyl-2-jodacetyl-amino-thiophene (3)**Allgemeine Arbeitsvorschrift*

1 Mol **2** wurde in 4 l Aceton mit 155 g NaJ 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde im Vak. eingedampft, in CH₂Cl₂ und Wasser aufgenommen, die organ. Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene kristalline Rohprodukt **3** konnte ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden. Die Ausbeute ist quantitativ.

3-Benzoyl-2-jodacetyl-amino-5-methylthiophen (3 a)

Gelbe Kristalle aus Äthanol, Schmp. 122—124°.

C₁₄H₁₂JNO₂S. Ber. C 43,65, H 3,14, N 3,64.
Gef. C 43,55, H 3,13, N 3,90.

*3-Benzoyl-2-jodacetyl-amino-4-methylthiophen (3 b; C₁₄H₁₂JNO₂S *)*

Gelbe Kristalle (aus Äthanol), Schmp. 129—130°.

*3-Benzoyl-2-jodacetyl-amino-4,5-dimethylthiophen (3 c; C₁₅H₁₄JNO₂S *)*

Hellgelbe Kristalle (aus Äther), Schmp. 129—132°.

2-Aminoacetyl-amino-3-benzoyl-5-methylthiophen (4 a)

9,7 g **3 a** wurden in 100 ml flüss. NH₃ gelöst, dessen Überschuß bei Atmosphärendruck abgedampft wurde. Der kristalline Rückstand wurde in CH₂Cl₂ und Wasser aufgenommen, die organ. Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Durch Umkristallisieren aus CH₂Cl₂ wurden farblose Kristalle erhalten. Das Rohprodukt wurde in die nächste Stufe eingesetzt; Ausb. 9,2 g, Schmp. 114,5—115,5°.

C₁₄H₁₄N₂O₂S. Ber. C 61,25, H 5,15, N 10,21.
Gef. C 61,35, H 5,18, N 10,16.

*2-Aminoacetyl-amino-3-benzoyl-4,5-dimethylthiophen (4 c; C₁₅H₁₆N₂O₂S *)*

In einem 10-l-Rundkolben mit Rührer, Tieftemperatur-Rückflußkühler und Thermometer wurden 410 g **3 c** in 3 l CH₂Cl₂ vorgelegt, auf —40° gekühlt, mit 2650 ml flüss. NH₃ versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde das NH₃ entfernt, das Reaktionsgemisch mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Äther und 0,5*n*-HCl verteilt, die salzsaure Phase mit Äther gewaschen, mit NaHCO₃ neutralisiert und das ausgefallene Produkt mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen wurde **4 c** in Form gelber Kristalle erhalten; Ausb. 113 g. Der Schmp. des aus CH₂Cl₂ umkristallisierten Produktes lag bei 142—144°.

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

6,2 g **4 a** wurden in 180 ml absol. Äthanol 15 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand in Äther und 2*n*-HCl aufgenommen. Die salzsaure Phase wurde mit NaHCO₃-Lösung neutralisiert, der kristalline Niederschlag abfiltriert und getrocknet.

* Die Analyse (C, H, N) bestätigte die angegebene Bruttoformel.

Umkristallisiert wurde aus Äthanol oder Benzol; Ausb. 4,9 g, Schmp. 213—216°.

$C_{14}H_{12}N_2OS$. Ber. C 65,60, H 4,72, N 10,93.
Gef. C 65,82, H 4,79, N 10,84.

6-Methyl-5-phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on
(**5b**; $C_{14}H_{12}N_2OS^*$)

Eine auf — 35° abgekühlte Lösung von 290 g **3b** in 3,2 l CH_2Cl_2 wurde unter Rühren mit 2950 ml flüss. NH_3 versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluß gehalten. Danach wurde NH_3 entfernt, die Lösung mit Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (ein Gemisch von 2-Aminoacetyl-amino-3-benzoyl-4-methylthiophen, **4b**, und **5b**) wurde zur Vervollständigung des Ringschlusses in 2 l absol. Äthanol gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wurde mit etwas Aktivkohle weitere 10 Min. gekocht, die Lösung heiß filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit ein wenig warmem CH_2Cl_2 digeriert und nach dem Abkühlen abgesaugt. Ausb. 115 g, farblose Kristalle, Schmp. bei 253—254° (Zers.).

6,7-Dimethyl-5-phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on
(**5c**; $C_{15}H_{14}N_2OS^*$)

80 g **4c** wurden in 1500 ml absol. Äthanol 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde Aktivkohle zugesetzt, weitere 10 Min. gekocht, filtriert und im Vak. eingedampft. Das Produkt wurde zwischen Äther und 0,2*n*-HCl verteilt, die salzsaure Phase mit $NaHCO_3$ neutralisiert und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen wurde eingedampft und der Rückstand in heißem Alkohol aufgenommen, wobei **5c** kristallisierte; cremefarbene Kristalle, Ausb. 35 g, Schmp. 242—244°.

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

20 g **5b** wurden in 300 ml absol. $CHCl_3$ gelöst. Zu dieser Lösung wurden unter Rühren 11,7 g SO_2Cl_2 gegeben. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wurde noch 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit einer $NaHCO_3$ -Lösung geschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Äthanol warm digeriert und nach dem Erkalten abgesaugt; Ausb. 19,5 g. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. (aus Äthanol) 233—236° (Zers.).

$C_{14}H_{11}ClN_2OS$. Ber. C 57,83, H 3,81, N 9,63.
Gef. C 57,95, H 3,84, N 9,70.

7-Brom-6-methyl-5-phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on (**7**)

2,56 g **5b** wurden in 50 ml Eisessig gelöst und innerhalb von 45 Min. mit einer Lösung von 3,5 g Brom in 10 ml Eisessig versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Lösung noch 30 Min. bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde in Wasser gegossen, CH_2Cl_2 zugesetzt und mit $NaHCO_3$ neutralisiert; die organ. Phase wurde abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde mit etwas CH_2Cl_2 digeriert und abgesaugt; Ausb. 1,15 g. Hellgraue Kristalle, Schmp. (aus Äthanol) 225—230° (Zers.).

$C_{14}H_{11}BrN_2OS$. Ber. C 50,16, H 3,31, N 8,36.
Gef. C 49,68, H 3,30, N 8,31.

* Die Analyse (C, H, N) bestätigte die angegebene Bruttoformel.

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

Zu 120 ml auf 0° abgekühlter konz. Schwefelsäure wurden unter starkem Rühren 20 g **5 b** portionenweise zugegeben. Als alles in Lösung gegangen war, wurde auf — 10° abgekühlt und innerhalb von 20 Min. die Nitriersäure aus 7 ml rauch. HNO₃ und 10 ml konz. H₂SO₄ zutropfen gelassen. Nach beendeter Zugabe wurde noch 30 Min. bei 0 bis — 5° gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch in 1,5 l Wasser gegossen und mit NaHCO₃ neutralisiert. Der abgeschiedene spinatgrüne Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert (Ausb. 14 g). Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Äthanol schmolzen die gelbgrünen Nadeln bei 235 bis 260° unter langsamer Zers.

C₁₄H₁₁N₃O₃S. Ber. C 55,80, H 3,68, N 13,95.
Gef. C 55,90, H 3,75, N 13,97.

*5-Phenyl-1-methyl-1H-thieno[2,3-e]1,4-diazepin-2(3H)-one (9)**Allgemeine Arbeitsvorschrift*

0,1 Mol **5** wurden in 100 ml 1*n*-methanol. NaOCH₃-Lösung gelöst, die Lösung im Vak. zur Trockene eingedampft, das so erhaltene Natriumsalz in 100 ml absol. DMF gelöst oder suspendiert, 14,5 g CH₃J zugegeben und kräftig geschüttelt. Die Lösung erwärmte sich und wurde noch 2 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand mit CH₂Cl₂ und 0,5*n*-NaOH in Lösung gebracht, die organ. Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand bestand aus reinem **9**.

1,7-Dimethyl-5-phenyl-1H-thieno[2,3-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (9 a)

Ausb. 85%, farblose Kristalle (aus CH₂Cl₂), Schmp. 97,5—99,5°.

C₁₅H₁₄N₂OS. Ber. C 66,64, H 5,22, N 10,36.
Gef. C 66,81, H 5,24, N 10,30.

1,6-Dimethyl-5-phenyl-1H-thieno[2,3-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (9 b; C₁₅H₁₄N₂OS)*

Ausb. 80%, farblose Nadeln (aus Äthanol), Schmp. 205—206°.

1,6,7-Trimethyl-5-phenyl-1H-thieno[2,3-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (9 c; C₁₆H₁₆N₂OS)*

Ausb. 90%, hellgelbe Kristalle (aus Cyclohexan), Schmp. 137—140°.

7-Chlor-1,6-dimethyl-5-phenyl-1H-thieno[2,3-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (10)

15,35 g **9 b** wurden in 130 ml absol. CHCl₃ gelöst, unter Rühren mit 8,5 g SO₂Cl₂ versetzt und 30 Min. am Wasserbad gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit einer NaHCO₃-Lösung neutralisiert, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft; Ausb. 17 g. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmolzen die farblosen Kristalle bei 139—142°.

C₁₅H₁₃ClN₂OS. Ber. C 59,11, H 4,30, N 9,19.
Gef. C 59,07, H 4,33, N 9,23.

* Die Analyse (C, H, N) bestätigte die angegebene Bruttoformel.

7-Brom-1,6-dimethyl-5-phenyl-1H-thieno[2,3-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (11)

5 g **9 b** wurden in 35 ml absol. CHCl₃ gelöst. Zu dieser Lösung ließ man unter Rühren 3,2 g Brom in 5 ml absol. CHCl₃ zutropfen. Dann wurde noch 15 Min. bei Raumtemp. gerührt und die Lösung durch Ausschütteln mit NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Die abgetrennte organ. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft; Ausb. 5,7 g. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmolzen die farblosen Kristalle bei 193—194°.

C₁₅H₁₃BrN₂OS. Ber. C 51,58, H 3,75, N 8,02.

Gef. C 51,66, H 3,71, N 8,02.

1,6-Dimethyl-7-nitro-5-phenyl-1H-thieno[2,3-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (12)

19,6 g **9 b** wurden bei 0° in 160 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Danach wurde die Lösung auf — 20° abgekühlt und innerhalb von 20 Min. tropfenweise mit einer Mischung von 3,53 ml rauch. HNO₃ und 10,6 ml konz. H₂SO₄ versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 Stde. bei — 10° gerührt. Die Reaktionsmischung wurde nun in 1,8 l Wasser gegossen und mit NaHCO₃ neutralisiert. Das abgeschiedene Reaktionsprodukt wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen, die Lösung über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Gelbe Kristalle, Ausb. 17,4 g, Schmp. (aus CCl₄) 199—201°.

C₁₅H₁₃N₃O₃S. Ber. C 57,13, H 4,16, N 13,32.

Gef. C 57,21, H 4,06, N 13,16.

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**, 704 (1973).

² *K. Gewalt*, *E. Schinke* und *H. Böttcher*, Chem. Ber. **99**, 94 (1966).