

Über die Synthese
von 6,7-Dichlor-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)

Synthesis
of 6,7-Dichlor-5-phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-one

The preparation of the said compound (2) and its methylation in position 1 are described.

In einer früheren Arbeit¹ wurde über die Darstellung von 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on (1) berichtet. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Einführung eines zweiten Chloratoms in den Thiophenkern. Anknüpfend an die Ergebnisse der Nitrierung von 1, über die wir schon berichteten², wurde zunächst der Versuch unternommen, durch Chlorieren von 1 zum gewünschten Produkt 2 zu gelangen. Diese Bestrebungen erwiesen sich als nicht zielführend, da bei milden Bedingungen keine Umsetzung zu beobachten war, bei höheren Reaktionstemperaturen dagegen allmähliche Zersetzung von 1 eintrat.

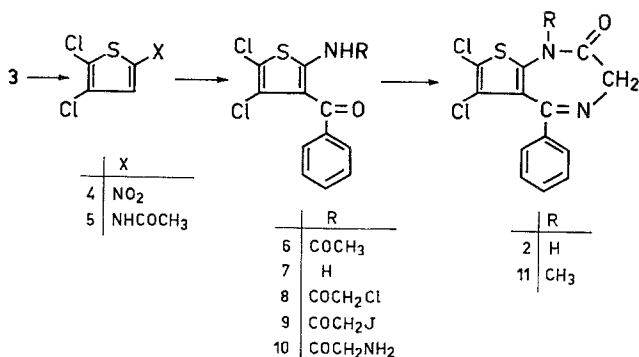
Es wurde daher eine Synthese, ausgehend von 2-Nitrothiophen (3), ausgearbeitet.

4 wurde von Profft und Solf³ durch Nitrierung von 2,3-Dichlorthiophen erstmals hergestellt. Da 2,3-Dichlorthiophen nur über mehrstufige Synthesen zugänglich ist, schien der Weg über die Chlorierung des 2-Nitrothiophens einfacher. Bei einer von Babasinian⁴ beschriebenen Bromierung des 2-Nitrothiophens wurden in sehr schlechter Ausbeute verschiedene Produkte isoliert. Hingegen ergab die von uns in Gegenwart von Aluminiumchlorid durchgeführte Chlorierung in sehr hoher Ausbeute das gewünschte Produkt 4. Auch die Reduktion von 4 wurde schon in der Literatur beschrieben³, führte aber bei Verwendung

* Herrn Prof. Dr. Friedrich Hecht zu seinem 70. Geburtstag in alter Verbundenheit gewidmet.

von Zinn in konz. Salzsäure unter Abspaltung des Chlors in Stellung 2 zum Hydrochlorid des 2-Amino-4-chlor-thiophens, das nach Freisetzung des Amins mit Essigsäureanhydrid zum 2-Acetylamino-4-chlor-thiophen umgesetzt wurde.

Da das Chlor in 2-Stellung von **4** nach³ sowohl reduktiv als auch nucleophil leicht substituiert wird, mußten Reduktionsmittel gewählt werden, die entweder aromatisch gebundenes Chlor nicht angreifen oder aber selektiv genug sind, um die Nitrogruppe vor dem Halogen zu reduzieren. Auch dem Umstand, daß das Aminothiophen, welches als Reduktionsprodukt erwartet wurde, sicherlich sehr empfindlich gegen



Luftsauerstoff sein würde, mußte Rechnung getragen werden. Es schien günstig, es sofort in das Acetylderivat **5** überzuführen. Diese Überlegungen einbeziehend wurde zunächst versucht, die Nitrogruppe in Anwesenheit von Essigsäureanhydrid katalytisch zu reduzieren. Bei Verwendung von Palladium/Aktivkohle oder *Raney*-Nickel-W6 als Hydrierungskatalysatoren und Eisessig als Lösungsmittel zeigte sich keine Umsetzung. Eisenpulver ist als Reduktionsmittel, das aromatisch gebundenes Halogen nicht angreift, bekannt. Es wurde daher in Eisessig und Essigsäureanhydrid zur Reduktion der Nitrogruppe in **4** angewandt, wobei gute Ergebnisse erzielt werden konnten. Die Einführung der Benzoylgruppe in **5** gelang nach *Friedel—Crafts* mit Aluminiumchlorid als Katalysator und Nitrobenzol als Lösungsmittel. Die ungewöhnlich hohe Reaktionstemperatur und lange Reaktionsdauer dieser *Friedel—Crafts*-Acylierung läßt sich vielleicht auf die sterische Abschirmung der 3-Stellung in **5** durch die raumerfüllenden Substituenten (Chlor und Acetylamino-Gruppe) zurückführen. Für die Abspaltung der Acetylgruppe erwies sich kurzes Erhitzen von **6** in konz. Schwefelsäure als einfachster Weg, um **7** zu erhalten. Ausgehend von **7** konnte der Ringschluß zum 6,7-Dichlor-5-phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on (**2**), wie im Formelschema dargestellt, durchgeführt werden. Der Ersatz von Jod in

9 gegen die Aminogruppe stieß zunächst auf unerwartete Schwierigkeiten. Bei Anwendung der bisher bewährten Methoden¹ (mit flüssigem NH_3 in CH_2Cl_2 oder konz. wäßrigem NH_3) waren die Ausbeuten an **10** sehr schlecht, da in der Hauptsache Abspaltung des Jodacetylrestes (als Amid) unter Rückbildung von **7** eingetreten war. Dies konnte verhindert werden, indem ein langsamer NH_3 -Strom durch eine Lösung von **9** in CH_2Cl_2 geleitet wurde. Nach 12 Stunden konnte **10** in fast quantitativer Ausbeute gewonnen werden. Die Cyclisierung zu **2** wurde durch Rückflußkochen von **10** in absol. Methanol unter Zusatz einiger Tropfen Ameisensäure erreicht. In Analogie zu früheren Arbeiten wurde das 1-Methylderivat von **2** durch Umsetzung des Natriumsalzes mit Methyljodid in *DMF* durchgeführt.

Experimenteller Teil

2,3-Dichlor-5-nitrothiophen (4)

200 g **3** wurden in 1,2 l absol. CHCl_3 gelöst. Nach Zugabe von 120 g AlCl_3 wurde ein kräftiger Chlorstrom durch die Lösung geleitet. Nach dem Einsetzen der exothermen Reaktion wurde die Temperatur durch Regelung des Chlorstromes und mit fließendem Wasser bei 25—30° gehalten. Nach etwa 3 Stdn., als die HCl -Entwicklung aufhörte, wurde das überschüss. Chlorgas durch einen N_2 -Strom vertrieben und die Lösung in etwa 3 l Wasser gegossen. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisierte beim Abkühlen. Ausb. 306 g. Nach Umkristallisieren aus wenig Petroläther schmolzen die blaßgelben Nadeln bei 54—55 °C in Übereinstimmung mit der Literatur³.

2-Acetylamino-4,5-dichlorthiophen (5)

265 g **4** wurden in 1,6 l Eisessig und 1,6 l Ac_2O gelöst, auf 5° abgekühlt und unter Rühren innerhalb 1 Stde. portionenweise 265 g Eisenpulver zugegeben. Durch äußere Kühlung wurde die Temp. zwischen 5 und 10° gehalten. Nach 4 Stdn. war die exotherme Reaktion abgeklungen und man ließ über Nacht bei Raumtemp. rühren. Hierauf wurde die Reaktionsmischung in etwa 15 l Wasser gegossen und mit konz. HCl stark angesäuert. Das abgeschiedene dunkelgrüne Produkt wurde abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet, in Äther aufgenommen und diese Lösung mit etwas Aktivkohle versetzt, filtriert und eingedampft. Ausb. 188,2 g; farblose Kristalle (aus Benzol), Schmp. 168—169°.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NOS}$. Ber. C 34,30, H 2,40, N 6,67.
Gef. C 34,25, H 2,31, N 6,77.

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

Zu 1000 ml Nitrobenzol wurden nacheinander 500 g AlCl_3 , 272 g Benzoylchlorid und 236 g **5** zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren über Nacht am siedenden Wasserbad erwärmt. Dann wurde auf 10 l Eiswasser gegossen, mit etwas CH_2Cl_2 versetzt, die org. Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und das Nitrobenzol mit Wasserdampf übergetrieben.

Nach dem Abgießen des noch heißen Wassers wurde das im Destillationskolben verbliebene dunkle Öl in eine Reibschale gebracht, wo es nach dem Erstarren mit Methanol digeriert wurde. Der fein zerriebene hellbraune Feststoff wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 193 g. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmolzen die hellgelben, feinen Nadeln bei 160—161°.

$C_{13}H_9Cl_2NO_2S$. Ber. C 49,69, H 2,89, N 4,46.
Gef. C 49,85, H 2,92, N 4,49.

2-Amino-3-benzoyl-4,5-dichlorthiophen (7)

3,14 g **6** wurden in 15 ml konz. H_2SO_4 5 Min. am Wasserbad erwärmt. Die rotbraune Lösung wurde dann in 400 ml Eiswasser gegossen und der abgeschiedene gelbe Feststoff ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Ausb. 2,4 g; gelbe Kristalle, Schmp. (aus Benzol) 165—167 °C (Zers.).

$C_{11}H_7Cl_2NOS$. Ber. C 48,54, H 2,59, N 5,15.
Gef. C 48,77, H 2,62, N 5,20.

3-Benzoyl-4,5-dichlor-2-chloracetylamino-thiophen (8)

7, das als Ätherrückstand nach voriger Vorschrift aus **6** gewonnen worden war, wurde in 500 ml absol. Dioxan aufgenommen und mit 45 g K_2CO_3 versetzt. Unter Rühren versetzte man diese Suspension mit 47 ml Chloracetylchlorid. Nach 1½ Stdn. wurde die Reaktionsmischung in etwa 2 l Wasser, in dem 45 g K_2CO_3 gelöst waren, gegossen. Der gelbe Feststoff wurde abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet. Ausb. 56,3 g, Schmp. (aus Äthanol) 159—161 °C.

$C_{13}H_8Cl_3NO_2S$. Ber. C 44,78, H 2,31, N 4,02.
Gef. C 44,67, H 2,30, N 4,06.

3-Benzoyl-4,5-dichlor-2-jodacetylamino-thiophen (9)

57,6 g **8** wurden in 700 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 27 g NaJ 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vak. abgedampft, der Rückstand zwischen CH_2Cl_2 und Wasser verteilt, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Ausb. 64,6 g; hellgelbe Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) bei 120—122 °C.

$C_{13}H_8Cl_2JNO_2S$. Ber. C 35,48, H 1,83, N 3,18.
Gef. C 35,75, H 1,78, N 3,24.

2-Aminoacetylamino-3-benzoyl-4,5-dichlor-thiophen (10)

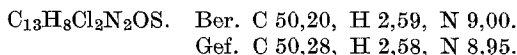
82 g **9** wurden in 1,3 l CH_2Cl_2 gelöst. Hierauf wurde 6 Stdn. ein langsamer NH_3 -Strom durch die Lösung geleitet. Danach wurde über Nacht stehen gelassen. Die CH_2Cl_2 -Lösung wurde nun zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Ausb. 59,2 g; hellgelbe Kristalle, Schmp. (aus Dioxan) 147—149 °C (Zers.).

$C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_2S \cdot \frac{1}{2}$ Dioxan. Ber. C 48,27, H 3,78, N 7,50.
Gef. C 48,57, H 3,88, N 7,31.

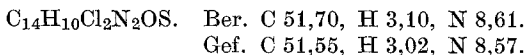
Beim Versuch, das Dioxan im Vak. bei höherer Temperatur zu entfernen, trat langsame Zersetzung ein.

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

12 g **10** wurden in 430 ml absol. Methanol gelöst und nach Zugabe von 0,7 ml Ameisensäure 1½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von etwas Aktivkohle wurde nochmals aufgekocht, heiß filtriert und das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Der nicht kristall. Rückstand wurde aus wenig heißem Benzol kristallisieren gelassen. Zur Abtrennung unlöslicher Begleitstoffe wurde nochmals mit 1 l Benzol ausgekocht, heiß filtriert und über Nacht stehengelassen. So wurden chromatographisch reine farblose Kristalle erhalten. Ausb. 4,7 g, Schmp. (aus Benzol) 226—228 °C (Zers.).

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

11,2 g **2** wurden in 37,5 ml einer 1*n*-Natriummethylatlösung in absol. Methanol gelöst und in der Kälte im Vak. zur Trockene eingedampft. Das so erhaltene Natriumsalz wurde in 30 ml *DMF* aufgenommen und mit 2,5 ml CH_3J versetzt, worauf das Salz unter Erwärmung in Lösung ging. Nach 2 Stdn. wurde das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, der Rückstand zwischen CH_2Cl_2 und Wasser verteilt, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Ausb. 7,65 g; aus Methanol hellbraune Kristalle, Schmp. 147—149 °C.



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 *O. Hromatka*, *D. Binder* und *P. Stanetty*, Mh. Chem. **104**, 709 (1973).
- ³ *E. Profft* und *G. Solf*, J. prakt. Chem. [4] **24**, 38 (1964).
- ⁴ *V. S. Babasinian*, J. Amer. Chem. Soc. **60**, 2906 (1938).