

Über die Synthese von 7-Methoxycarbonyl-5-phenyl-1*H*-thieno[2,3—*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on

Von

O. Hromatka, D. Binder und W. Veit

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

(Eingegangen am 22. November 1972)

Synthesis of 7-Methoxycarbonyl-5-phenyl-1H-thieno[2,3—e]1,4-diazepin-2(3H)-on

The preparation of 7-methoxycarbonyl-5-phenyl-1*H*-thieno-[2,3—*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-one (**8**) and its 1-methyl-derivative (**10**) is described. Hydrolysis of these two products yielded neither of the two possible acids **3** respectively **13**.

Im Rahmen unserer Arbeiten auf dem Gebiet der 1,4-Thienodiazepine haben wir bereits das 5-Phenyl-1*H*-thieno-[2,3—*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on als Stammverbindung sowie einige am Thiophenkern substituierte Thienodiazepine beschrieben^{1, 2}.

Die Synthese des 7-Methoxycarbonyl-5-phenyl-1*H*-thieno[2,3—*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-ons (**8**) hielt sich im wesentlichen an die dabei beschriebenen Methoden.

Ausgehend von der 5-Amino-4-benzoylthiophen-2-carbonsäure (**1**), welche nach einem Verfahren von *Behringer* und *Falkenberg*³ hergestellt wurde, waren mehrere Wege möglich.

Bei dem ersten wurden schon bei der Umsetzung der Aminothiophencarbonsäure **1** mit Chloracetylchlorid nach dem üblichen Verfahren, d. h. Rühren in Dioxan mit Kaliumcarbonat als Säurefänger, nur geringe Ausbeuten erzielt, und das Produkt **2** konnte aus dem Reaktionsgemisch nur schwer isoliert werden. Dies war aber nicht überraschend, da auch Aminobenzoesäuren nach dieser Methode nicht acyliert werden können.

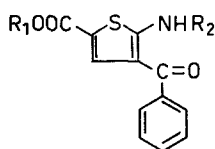
Jedoch konnte in unserem Fall auch mit den für die Acylierung von Aminobenzoesäuren geeigneten Methoden nur mäßige Ausbeuten erzielt werden. Die besten Resultate wurden erhalten, wenn die Lösung desamins **1** in Dioxan mit Chloracetylchlorid gekocht wurde. Dabei erübrigte sich der Zusatz einer Base, da das aus dem ohnehin nur schwach basischen Amin **1** bildende Hydrochlorid bei dieser Temperatur weitestgehend dissoziierte und HCl gasförmig entwich.

Bei der nachfolgenden Umsetzung von **2** mit Natriumjodid in Aceton

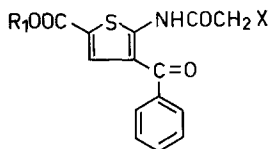
fand so starke Zersetzung unter Jodausscheidung statt, daß kein Reaktionsprodukt isoliert werden konnte.

Da auch die direkte Umsetzung des Chlorids **2** mit Ammoniak kein Ergebnis brachte, mußte dieser Weg aufgegeben werden.

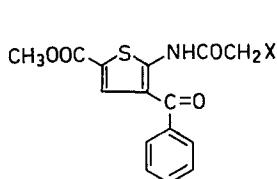
Ein weiterer Weg ging von der Herstellung des Methylesters **4** aus, die mit Diazomethan in Tetrahydrofuran (*THF*) gelang. Der Ester **4** konnte auch aus dem Natriumsalz von **1** mit Methyljodid in Dimethylformamid, jedoch nur in schlechter Ausbeute, erhalten werden.



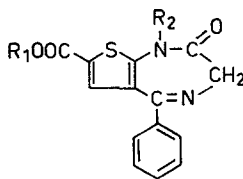
	R ₁	R ₂
1	H	H
4	CH ₃	H
11	CH ₃	CH ₃
12	H	CH ₃



	R ₁	X
2	H	Cl
5	CH ₃	Cl
6	CH ₃	J



	X
7	NH ₂
9	OH



	R ₁	R ₂
3	H	H
8	CH ₃	H
10	CH ₃	CH ₃
13	H	CH ₃

Der Aminstickstoff in **4** ist durch die Anwesenheit von zwei elektronenziehenden Gruppen am Thiophenkern nur noch sehr schwach basisch. Die Umsetzung mit Chloracetylchlorid und Kaliumcarbonat in Dioxan verlief daher in der Kälte nur sehr langsam und unvollständig. Gute Ausbeuten wurden aber auch hier durch Kochen in Dioxan erzielt, wobei wieder auf die Anwesenheit von Kaliumcarbonat verzichtet werden konnte. Das Jodid **6** wurde, wie üblich, durch eine *Finckelstein*-Reaktion erhalten.

Die Umsetzung des Jodids **6** zum Amin **7** wurde mit flüssigem Ammoniak und Lösungen von Ammoniak in den verschiedensten organischen Lösungsmitteln bei -70°C bis zur Raumtemperatur versucht. **7** konnte zwar erhalten werden, die Hauptreaktion dabei war jedoch die Ammonolyse der Amidbindung unter Rückbildung des 5-Amino-4-benzoylthiophen-2-carbonsäuremethylesters (**4**).

Dieser unerwünschte Reaktionsverlauf ließ sich jedoch weitestgehend verhindern, wenn nach folgender Methode gearbeitet wurde.

6 wurde in CH₂Cl₂ gelöst, die Lösung mit konz. wäßrigem Ammoniak überschichtet und die organische Phase so langsam gerührt, daß sich die beiden Schichten nicht durchmischten.

Überraschenderweise verringerte sich die Reaktionsgeschwindigkeit, je mehr man die beiden Phasen vermischte. Wurde ein Vibromischer angewendet, kam die Umsetzung überhaupt zum Stillstand. Die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhte sich bei zunehmender Menge und Konzentration der Ammoniaklösung, doch nahm im selben Maße auch die Ammonolyse zu.

Die besten Ausbeuten an **7** wurden mit gleichen Volumina gesättigter Methylenchloridlösung und konz. wäßrigem Ammoniak erzielt.

Um den ungünstigen Einfluß des NH₃-Überschusses zu vermeiden, wurde versucht, leicht zerfallende organische NH₄-Salze in die Reaktion einzusetzen. Mit Ammonacetat und Ammonformiat in Äthanol oder Benzol reagierte **6** zwar, es entstand aber nicht das Amin **7**, sondern ein entsprechender Alkohol (**9**), wie aus der Mikroanalyse und dem IR-Spektrum (scharfe Bande bei 3450 cm⁻¹) hervorgeht.

Der Ringschluß desamins **7** zum Thieno-1,4-diazepin **8** erfolgte durch Kochen in absol. Äthanol unter Zusatz von Ameisensäure. Ohne Säurekatalyse wurde die Spaltung zu **4** zur Hauptreaktion.

8 wurde in Stellung **1** nach öfters beschriebenem Verfahren² zum 7-Methoxycarbonyl-1-methyl-5-phenyl-1*H*-thieno[2,3-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-on (**10**) methyliert.

Die beiden Endprodukte **8** und **10** wurden der Hydrolyse unterworfen. In beiden Fällen war die Esterbindung stärker als die Ketimin- und die Amidbindung, so daß auch auf diese Weise die Verbindungen **3** und **13** nicht zugänglich waren.

Bei saurer Hydrolyse von **8** wurde **4** erhalten und die Estergruppe überhaupt nicht angegriffen. Beim Kochen mit Natronlauge wurde neben der C=N-Bindung sowohl die Amid- als auch die Estergruppe verseift, und es entstand **1**.

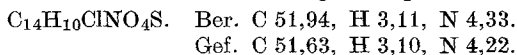
Aus **10** wurde analog dazu bei saurer Hydrolyse der 4-Benzoyl-5-methylamino-thiophen-2-carbonsäuremethylester (**11**) und durch Alkalibehandlung die 4-Benzoyl-5-methylamino-thiophen-2-carbonsäure (**12**) erhalten. Dabei konnte dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden, daß die Bildung von **12** über **11** und nicht über **13** verläuft.

Experimenteller Teil

4-Benzoyl-5-chloracetylamino-thiophen-2-carbonsäure (**2**)

2,5 g **1** wurden mit 1 ml Chloracetylchlorid in 50 ml absol. Dioxan 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde auf 500 ml Wasser gegossen; der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser

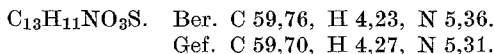
neutral gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung mußte mehrmals aus Eisessig umkristallisiert werden; Ausb. 0,9 g, Schmp. 248—253°.



5-Amino-4-benzoyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester (4)

46,9 g **1** (Rohprodukt) wurden in 2 l *THF* gelöst; dazu wurde unter Rühren bei 0—5 °C ein Überschuß (50%) einer äther. Diazomethanlösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehengelassen, 30 Min. mit Aktivkohle gekocht und über Hyflo filtriert. Die Lösungsmittel wurden abdestilliert und der Rückstand mit soviel CH_2Cl_2 aufgekocht, daß nach Abkühlen ein dünnflüssiger Brei verblieb. Nun wurde filtriert und sooft mit wenig kaltem CH_2Cl_2 gewaschen, bis das Filtrat hellgelb war. Das Produkt war rein genug zur weiteren Verwendung.

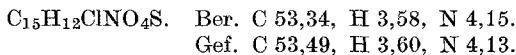
Für die Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert; Ausb. 31,2 g, Schmp. 164—165°.



4-Benzoyl-5-chloracetalamino-thiophen-2-carbonsäuremethylester (5)

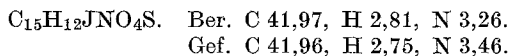
31,2 g **4** wurden in 300 ml absol. Dioxan mit 12 ml Chloracetylchlorid versetzt, 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und unter Rühren in 3 l Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde in die nächste Stufe eingesetzt.

Für die Analyse wurde aus Benzol umkristallisiert; Ausb. 39,5 g, Schmp. 165—167°.



4-Benzoyl-5-jodacetylamino-thiophen-2-carbonsäuremethylester (6)

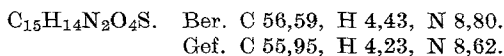
39,5 g **5** wurden in 800 ml Aceton mit 21 g NaJ 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde im Vak. abdestilliert, der Rückstand in CH_2Cl_2 und Wasser aufgenommen. Die org. Phase wurde mit Natriumthio-sulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert; Ausb. 41,6 g, Schmp. 144—145°.



5-Aminoacetylamino-4-benzoyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester (7)

41,6 g **6** wurden in 420 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit 420 ml konz. wäßr. NH_3 überschichtet und 48 Stdn. so langsam gerührt, daß sich die beiden Phasen nicht vermengten. Danach wurde die org. Phase neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde in die nächste Stufe eingesetzt.

Zur Reinigung konnte der Rückstand mehrmals mit CH_2Cl_2 ausgekocht werden; Ausb. 22,8 g, Schmp. 183—186°.



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

22,8 g **7** wurden in 460 ml absol. Äthanol mit 1,6 ml Ameisensäure (98—100proz.) 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in 1*n*-HCl und wenig CH₂Cl₂ aufgenommen, die fünffache (auf CH₂Cl₂ bezogene) Menge Benzol zugegeben, filtriert und die salzsaure Phase mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit NaHCO₃ neutralisiert und der Niederschlag in CH₂Cl₂ aufgenommen. Durch Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Produkt fast rein erhalten.

Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert; Ausb. 17,4 g, Schmp. 246—248°.

C₁₅H₁₂N₂O₃S. Ber. C 59,99, H 4,03, N 9,33.
Gef. C 60,09, H 4,07, N 9,25.

7-Methoxycarbonyl-1-methyl-5-phenyl-1H-thieno-[2,3-e]1,4-diazepin-2(3H)-on (10)

28,5 g **8** wurden in 100 ml 1*n*-methanol. NaOCH₃-Lösung unter Schütteln in der Kälte gelöst. Das Methanol wurde im Vak. abdestilliert und der Rückstand in 100 ml Dimethylformamid (*DMF*) mit 7,3 ml CH₃J versetzt und bis zur vollständigen Lösung geschüttelt. Nach 1 Stde. wurde das *DMF* im Vak. abdestilliert und der Rückstand in CH₂Cl₂ und 2*n*-NaOH aufgenommen. Die org. Phase wurde nochmals mit 2*n*-NaOH und Wasser gewaschen, mit der fünffachen Menge Benzol verdünnt und mit 2*n*-HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Phase wurde mit NaHCO₃ neutralisiert und der Niederschlag mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Waschen und Trocknen wurde die benzol. Lösung über eine Säule mit Kieselgel (Merck Kieselgel 0,2—0,5 mm für die Chromatographie) gereinigt und eingedampft. Zur weiteren Reinigung wurde aus Methanol umkristallisiert; Ausb. 19,8 g, Schmp. 147—149°.

C₁₆H₁₄N₂O₃S. Ber. C 61,12, H 4,49, N 8,91.
Gef. C 61,12, H 4,52, N 9,00.

4-Benzoyl-5-hydroxyacetylamino-thiophen-2-carbonsäuremethylester (9)

1,1 g **6** wurden mit 0,5 g wasserfr. Ammonformiat in 25 ml absol. Äthanol 2,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Äthanol wurde abdestilliert, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein fast reines Produkt, welches noch aus Äthanol umkristallisiert werden konnte; Ausb. 0,6 g, Schmp. 203—210°.

C₁₅H₁₃NO₅S. Ber. C 56,42, H 4,10, N 4,39.
Gef. C 56,46, H 4,19, N 4,48.

4-Benzoyl-5-methylamino-thiophen-2-carbonsäuremethylester (11)

3,1 g **10** wurden in 100 ml 0,5*n*-HCl unter Rückfluß gekocht. Nach 2 Stdn. wurde die Lösung abgekühlt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Das bereits sehr reine Rohprodukt konnte aus Äthanol mit Aktivkohle umkristallisiert werden. Ausb. 1 g, Schmp. 153—154°.

C₁₄H₁₃NO₃S. Ber. C 61,08, H 4,76, N 5,09.
Gef. C 60,99, H 4,57, N 5,10.

4-Benzoyl-5-methylamino-thiophen-2-carbonsäure (12)

1,65 g **10** wurden in 50 ml 0,5*n*-NaOH 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde mit Essigsäure neutralisiert und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Methanol mit Wasser umgefällt; Ausb. 0,4 g, Schmp. 205—210°.

C₁₃H₁₁NO₃S. Ber. C 59,76, H 4,24, N 5,36.
Gef. C 59,38, H 4,20, N 5,50.

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*, *C. R. Noe*, *P. Stanetty* und *W. Veit*, Mh. Chem. **104**, 715 (1973).
- ³ *H. Behringer* und *K. Falkenberg*, Chem. Ber. **99**, 3309 (1966).