

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

Von

O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger

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

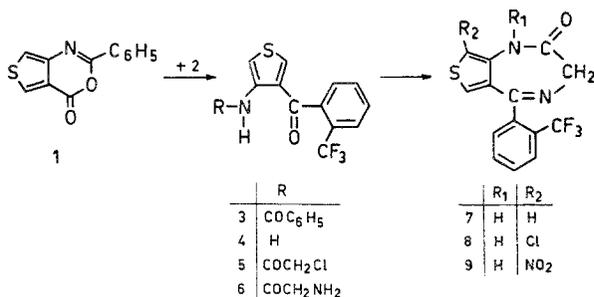
(Eingegangen am 22. November 1972)

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

The synthesis of 5-(*o*-trifluoromethylphenyl)-1*H*-thieno[3,4-*e*]1,4-diazepin-2(3*H*)-one (7) and its nitration and chlorination in pos. 8 are described.

Anknüpfend an unsere vorhergegangenen Arbeiten^{1, 2} haben wir uns die Aufgabe gestellt, im Phenylkern mit einer elektronenanziehenden Gruppe *o*-substituierte 5-Phenyl-thieno[3,4-*e*]-1,4-diazepinone darzustellen und diese im Thiophenkern elektrophil zu substituieren.

Zu diesem Zwecke wurde das bereits früher¹ beschriebene Oxazinon 1 mit, nach Jones³ dargestelltem *o*-Trifluormethylphenylmagnesiumjodid (2) zu 3 umgesetzt. 3 lieferte bei der alkalischen Hydrolyse 4 als gelbes Öl, welches mit Chloracetylchlorid und Kaliumcarbonat in absol. Dioxan 5 ergab. *Finkelstein*-Reaktion von 5 mit Natriumjodid in



Aceton lieferte das entsprechende Jodid, welches ohne Isolierung als Reinstoff in Methylenchloridlösung mit Ammoniak zu 6 umgesetzt wurde. Der Ringschluß von 6 zu 7 erwies sich als schwierig. Nach

mehreren Versuchen erwies sich ein siedendes Gemisch aus Äthanol und Pivalinsäure (2:1, *v/v*) als das geeignete Cyclisierungsmittel. Schließlich wurde aus **7** mit Sulfurylchlorid in Eisessig **8** und mit rauchender Salpetersäure in konz. Schwefelsäure **9** hergestellt.

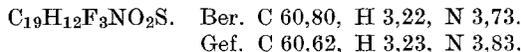
Die elektrophile Substitution an **7** erfolgt unter Bezug auf eigene frühere Arbeiten² in Pos. 8.

Experimenteller Teil

3-(4-Benzoylaminothienyl)-(o-trifluormethylphenyl)-keton (3)

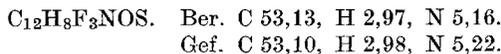
50,0 g 2-Phenyl-4H-thieno[3,4-*d*]1,3-oxazin-4-on (**1**)¹ wurden in einem Gemisch von 700 ml absol. Benzol und 200 ml absol. Äther gelöst und bei 40° eine aus 68,0 g **2**², 6,1 g Mg-Spänen und 300 ml absol. Äther bereitete Grignard-Lösung innerhalb 1 Stde. zugeotropft und 3 Stdn. bei 40° gerührt.

Danach wurde auf 20° gekühlt und unter weiterer Kühlung und kräftigem Rühren langsam 300 ml 2*n*-HCl zugefügt. Die org. Phase wurde abgetrennt, mit 300 ml 2*n*-HCl, 300 ml 2*n*-NaOH und mit Wasser extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, mit je 250 ml Cyclohexan zweimal ausgekocht, digeriert, abgesaugt und sodann aus Essigester umkristallisiert, gab 52,5 g (64,3% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 160—161°.



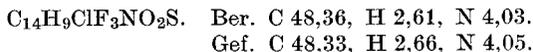
3-(4-Aminothieryl)-(o-trifluormethylphenyl)-keton (4)

52,0 g **3** wurden in N₂-Atmosphäre mit 700 ml Äthanol und 700 ml 5*n*-NaOH in einer mit einer Gummiblase verschlossenen Apparatur unter starkem Rühren 16 Stdn. gekocht. Sodann wurde bei Zimmertemp. mit 2 l Wasser versetzt und die wäbr. Phase mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach Trocknung mit Na₂SO₄ und Verdampfen des Lösungsmittels wurden 24,3 g (64% d. Th.) eines gelben Öles erhalten, welches zur Analyse bei 10⁻³ Torr und einer Luftbadtemp. von 115—120° destilliert wurde.



3-(4-Chloracetylaminothieryl)-(o-trifluormethylphenyl)-keton (5)

24,0 g **4** wurden in 100 ml absol. Dioxan gelöst, 27,6 g wasserfr. K₂CO₃ und unter Rühren 22,5 g Chloracetylchlorid zugefügt. Danach wurde 16 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt, in 1 l Wasser gegossen, mit CH₂Cl₂ erschöpfend extrahiert, die org. Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, aus Äthanol umkristallisiert, gab 25,2 g (82% d. Th.) schwachbräunliche Prismen, Schmp. 108—110°.



3-(4-Glycylaminothienyl)-(o-trifluormethylphenyl)-keton (6)

20,0 g **5** wurden mit 8,7 g wasserfr. NaJ in 250 ml absol. Aceton 1 Stde. gekocht, dann zur Trockene gedampft, der Rückstand in 200 ml CH₂Cl₂

aufgenommen, mit 200 ml konz. wäßr. NH_3 überschichtet und 72 Stdn. langsam mittels eines Magnetrührers gerührt. Danach wurde die org. Phase mit 2*n*-HCl erschöpfend extrahiert, die wäßr. Phasen unter Eiskühlung mit 5*n*-NaOH schwach alkalisch gemacht und der erhaltene Niederschlag in CH_2Cl_2 aufgenommen. Nach Trocknung mit Na_2SO_4 , Eindampfen und Kristallisieren aus Äthanol vorblieben 16,4 g farblose Kristalle, Schmp. 135—136°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 51,22, H 3,38, N 8,53.
Gef. C 51,32, H 3,41, N 8,42.

5-(*o*-Trifluormethylphenyl)-1*H*-thieno[3,4-*e*]-1,4-diazepin-2(3*H*)-on (7)

10,0 g **6** wurden mit 500 ml absol. Äthanol und 250 ml Pivalinsäure 18 Stdn. gekocht, im Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherphase zuerst mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung, dann mit 2*n*-HCl erschöpfend extrahiert. Die vereinigten salzsauren Extrakte wurden mit NaHCO_3 neutralisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknung und Eindampfen sowie Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol wurden 7,2 g farblose Prismen, Schmp. 186—187°, erhalten.

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 54,07, H 2,92, N 9,03.
Gef. C 53,78, H 3,04, N 9,03.

8-Chlor-5-(*o*-trifluormethylphenyl)-1*H*-thieno[3,4-*e*]-1,4-diazepin-2(3*H*)-on (8)

11,0 g **7** wurden in 250 ml Eisessig gelöst, zum Sieden erhitzt und tropfenweise 4,85 g Sulfurylchlorid, gelöst in 15 ml Eisessig, während 15 Min. zugegeben. Dann wurde noch 5 Min. gekocht, eingedampft, der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen und die org. Phase zuerst zweimal mit je 50 ml 0,1*n*-HCl, dann mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Nach Trocknung mit Na_2SO_4 und Eindampfen sowie Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol wurden 8,4 g farblose Kristalle, Schmp. 215—217°, erhalten.

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 48,78, H 2,34, N 8,13.
Gef. C 48,62, H 2,37, N 8,24.

8-Nitro-5-(*o*-trifluormethylphenyl)-1*H*-thieno[3,4-*e*]-1,4-diazepin-2(3*H*)-on (9)

10,0 g **7** wurden bei 0° in 100 ml konz. H_2SO_4 gelöst, auf —10° gekühlt und tropfenweise mit einer Mischung aus 23 ml konz. H_2SO_4 und 2,1 g 16,4*n*- HNO_3 versetzt, wobei die Temp. nicht über —5° stieg. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch 30 Min. bei —5 bis 0° gerührt, dann auf Eis gegossen und unter Eiskühlung mit NaHCO_3 neutralisiert. Der Niederschlag wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen, die org. Phase mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Nach Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol wurden 6,3 g rötliche Kristalle, Schmp. (Zers.) 167—169°, erhalten.

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 47,33, H 2,27, N 11,83.
Gef. C 47,33, H 2,33, N 11,98.

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

- ¹ O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, Mh. Chem. **104**, 1513 (1973).
² O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, Mh. Chem. **104**, 1599 (1973).
³ R. G. Jones, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 2346 (1947).

*Prof. Dr. O. Hromatka
Institut für Organische Chemie
Technische Hochschule Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich*