

## Über die Synthese von 5-(*o*-Chlorphenyl)-6-trifluormethyl-1*H*-thieno[3,4-*e*]-1,4-diazepin-2(3*H*)-on

Von

O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger

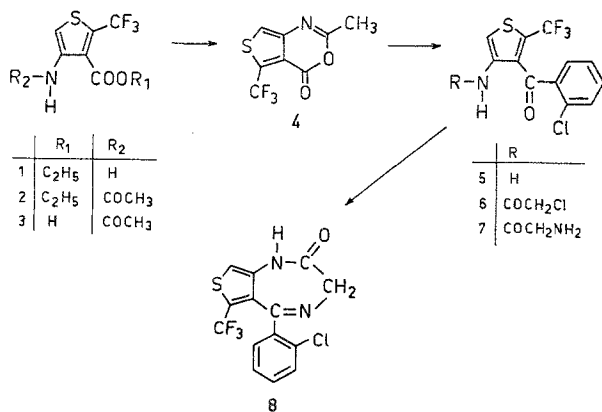
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,  
Österreich

(Eingegangen am 22. November 1972)

*The Synthesis of 5-(o-Chlorophenyl)-6-trifluoromethyl-1H-thieno[3,4-e]-1,4-diazepin-2(3H)-one (8) is described.*

Nachdem durch eine in der voranstehenden Abhandlung<sup>1</sup> beschriebene Synthese 4-Amino-2-trifluormethyl-3-thiophencarbonsäureäthylester (**1**) zugänglich geworden war, konnte zur Vervollständigung unserer Arbeiten über 5-Phenyl-1*H*-thieno[3,4-*e*]1,4-diazepinone<sup>2, 3, 4</sup> die Synthese von **8** begonnen werden.

Acetylierung von **1** mit Essigsäureanhydrid lieferte **2**; dessen alkalische Hydrolyse, unter sehr schonenden Bedingungen, gab in guter Ausbeute **3**, das mit siedendem Essigsäureanhydrid zu **4** ringgeschlossen wurde. *Grignard*-Reaktion von **4** mit *o*-Chlorphenyl-



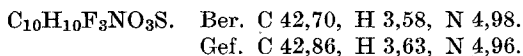
magnesiumbromid und Hydrolyse mit methanol. Salzsäure führte zum gelben Amin **5**. Nach Chloracetylierung von **5** mit Chloracetylchlorid zu **6** wurde, über das aus **6** durch *Finkelstein*-Reaktion mit

Natriumjodid entstandene Jodid, durch Ammonolyse 7 hergestellt. Obwohl chromatographisch rein erhalten, konnte 7 nicht kristallisiert werden. Hochvakuumdestillation lieferte ein mit 8 verunreinigtes Produkt. Aus diesen Gründen wurde das ölige 7 ohne weiteres mit Äthanol/Pivalinsäure in der Siedehitze zu 8 cyclisiert.

### Experimenteller Teil

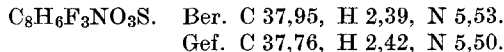
#### 4-Acetylamino-2-trifluormethyl-3-thiophencarbonsäureäthylester (2)

9,3 g 1<sup>1</sup> wurden in 300 ml  $Ac_2O$  gelöst und bei 20° 1 Stde. belassen. Nach Entfernung des  $Ac_2O$  im Vak. wurde der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert; 10,1 g farblose Kristalle, Schmp. 95—96°.



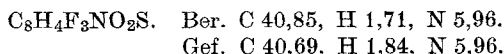
#### 4-Acetylamino-2-trifluormethyl-3-thiophencarbonsäure (3)

9,8 g 2 wurden mit 2,3 g KOH in 200 ml Wasser 72 Stdn. kräftig gerührt. Die alkal. Lösung wurde mit Äther extrahiert und sodann angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle wurden getrocknet und aus sehr wenig Essigester umkristallisiert. Man erhielt 7,4 g farblose Kristalle, Schmp. 188—189°.



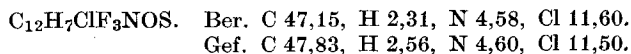
#### 2-Methyl-5-trifluormethyl-4H-thieno[3,4-d]-1,3-oxazin-4-on (4)

7,0 g 3 wurden mit 100 ml  $Ac_2O$  3 Stdn. gekocht, eingedampft und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert; 6,2 g farblose Kristalle, Schmp. 147—148° (unter Sublimation).



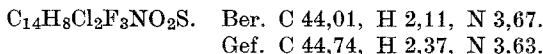
#### (4-Amino-2-trifluormethyl-3-thienyl)-(o-chlorphenyl)-keton (5)

Zu einer Lösung von 12,0 g 4 in 500 ml absol. Äther wurde innerhalb 30 Min. bei 20° eine Grignard-Lösung aus 1,6 g Mg-Spänen und 12,3 g o-Chlorbrombenzol in 100 ml absol. Äther zugetropft und anschließend 3 Stdn. bei 20° gerührt. Sodann wurde mit 2*n*-HCl zersetzt, die org. Phase nacheinander mit 2*n*-HCl, 2*n*-NaOH und Wasser extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 250 ml mit HCl-Gas gesätt. absol. Methanol 3 Stdn. gekocht. Es wurde eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit 4*n*-HCl erschöpfend extrahiert. Die sauren Extrakte wurden unter Eiskühlung schwach alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach Trocknung mit  $Na_2SO_4$  und Eindampfen verblieben 6,4 g eines gelben Öles, das zur Analyse bei  $10^{-3}$  Torr und einer Luftbadtemp. von 100—110° destilliert wurde.

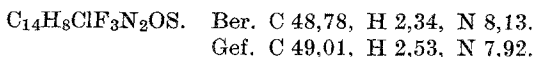


*(4-Chloracetylamino-2-trifluormethyl-3-thienyl)-(o-chlorophenyl)-keton (6)*

4,0 g **5** wurden in 100 ml absol. Dioxan mit 10 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 3 ml Chloracetylchlorid 4 Stdn. bei 20° gerührt. Dann wurde in Wasser gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Trocknung und Eindampfen des Extraktes verblieben 4,2 g eines Öles, das zur Analyse bei 10<sup>-3</sup> Torr und 150—160° Luftbadtemp. im Kugelrohr destilliert wurde.

*5-(o-Chlorphenyl)-6-trifluormethyl-1H-thieno[3,4-*e*]-1,4-diazepin-2(3H)-on (8)*

3,8 g **6** wurden mit 1,5 g NaJ in 100 ml absol. Aceton 2 Stdn. gekocht, zur Trockene gedampft, der Rückstand in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit 250 ml konz. wäbr. NH<sub>3</sub> überschichtet und mittels eines Magnetrührers 72 Stdn. bei 20° gerührt. Die org. Phase wurde danach abgetrennt und mit 2*n*-HCl erschöpfend extrahiert; die sauren Extrakte wurden mit 4*n*-NaOH unter Eiskühlung neutralisiert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Trocknung und Eindampfen wurde der Rückstand in einer Mischung von 100 ml absol. Äthanol und 50 ml Pivalinsäure 15 Stdn. gekocht. Dann wurde zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und zuerst mit einer gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung bis zur neutralen Reaktion, dann erschöpfend mit 2*n*-HCl extrahiert. Die sauren Extrakte wurden mit 4*n*-NaOH unter Eiskühlung neutralisiert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die org. Extrakte gaben nach Trocknung, Eindampfen und Kristallisieren des Rückstandes aus Cyclohexan 2,1 g farblose Kristalle, Schmp. 190—191°.



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

- <sup>1</sup> *O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger*, Mh. Chem. **105**, 127 (1974).
- <sup>2</sup> *O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger*, Mh. Chem. **104**, 1513 (1973).
- <sup>3</sup> *O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger*, Mh. Chem. **104**, 1599 (1973).
- <sup>4</sup> *O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger*, Mh. Chem. **105**, 123 (1974).

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