

Über die Synthese von 4,9-Dihydro-9-(2-dimethylamino-*äthyl*)-4-methyl-thieno[3,4-*b*][1,5]benzodiazepin-10-on

Eine dem Dibenzepin analoge Thiophenverbindung

Von

Otto Hromatka, Dieter Binder und Karl Eichinger

Institut für Organische Chemie, Technische Hochschule Wien, Österreich

(Eingegangen am 22. November 1974)

*On the Synthesis of 4,9-Dihydro-9-(2-dimethylaminoethyl)-4-methyl-thieno[3,4-*b*][1,5]benzodiazepin-10-one.
A Dibenzepin-analogous Thiophene Derivative*

The synthesis of the title compound **6 c**, starting with the condensation of *o*-phenylenediamine and methyl 4-oxotetrahydrothiophene-3-carboxylate (**1**) to 1.3.4.9-tetrahydrothieno[3,4-*b*][1,5]benzodiazepin-10-one (**2**), is described.

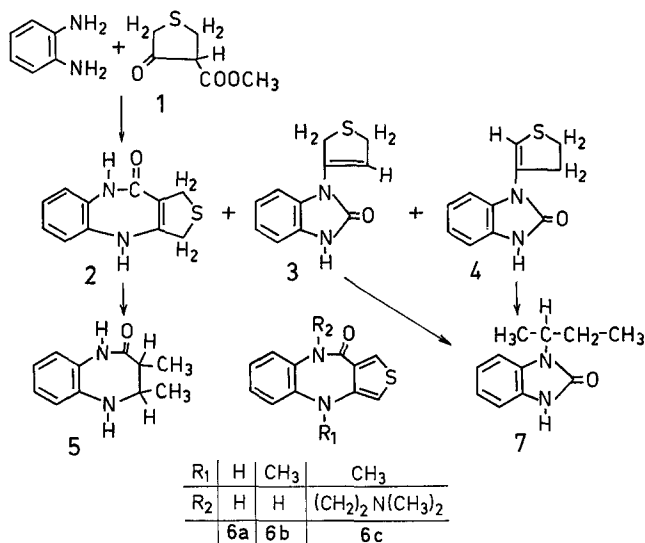
The structures of other products of this condensation, 1,3-dihydro-1-[3-(2.5-dihydrothienyl)]-benzimidazol-2-one (**3**) and 1,3-dihydro-1-[3-(2.3-dihydrothienyl)]-benzimidazol-2-one (**4**), are confirmed by their ¹H-NMR-spectra and by the ¹H-NMR-spectra of their desulfurization products.

Die Ausbeute an Tetrahydrothienobenzodiazepinon **2** bei der Kondensation des β -Ketoesters **1**¹ mit *o*-Phenylendiamin* erwies sich als stark von der Reaktionstemperatur abhängig. In siedendem Xylol, unter destillativer Entfernung der leicht flüchtigen Reaktionsprodukte, entstand **2** mit nur 5% Ausbeute. In der Hauptmenge (58%) bildeten sich die isomeren Thienylbenzimidazolone **3** und **4**, die nur durch Säulenchromatographie getrennt werden konnten. Senkung der Reaktionstemperatur, durch Verwendung von Toluol als Lösungsmittel, verbesserte die Ausbeute an Diazepinon auf 46%. Umsetzung in siedendem Benzol brachte keine weitere Ausbeuteverbesserung.

Diese Ergebnisse können, in Übereinstimmung mit der Auffassung von *Israel* et al.⁴, durch die bei tieferer Temperatur wesentlich verlangsamte Ringverengung des primär gebildeten Benzodiazepinons

* β -Dicarbonylverbindungen setzen sich mit *o*-Phenylendiamin, abhängig von den Reaktionsbedingungen, nach *Davoll*² bzw. *Rossi* et al.³ zu Benzodiazepinonen, Benzimidazolonen oder Benzimidazolen um.

erklärt werden. (Überdies war **2**, auch in der Siedehitze, in Xylol, Toluol und Benzol wenig löslich und entzog sich zum Teil dadurch der Weiterreaktion.)



Die Strukturbestimmung der Isomeren **2**, **3** und **4** erfolgte durch Vergleich ihrer ¹H-NMR-Spektren, sowie Entschwefelung zu dem Benzodiazepinon **5** bzw. dem Benzimidazolon **7**, deren beider ¹H-NMR-Spektren nach erster Ordnung interpretierbar waren (exper. Teil).

Die Aromatisierung des Thienodiazepinons **2** gelang mittels Chloranil in *DMF*-Lösung mit etwa 20% Ausbeute. Variation von Reaktionstemperatur und -zeit, sowie des Lösungsmittels (Dioxan, Xylol, Toluol, Diglyme) und des Aromatisierungsmittels [H_2O_2 , Redoxharz II (Merck)], ergab entweder keine Reaktion, oder nur präparativ nicht verwertbare Reaktionsgemische.

Die selektive Methylierung von **6a** in Stellung 4 zu **6b** wurde durch Umsetzung mit einem sehr großen Überschuss an Methyljodid in *DMF*-Lösung erreicht. **6b** konnte durch sein ¹H-NMR-Spektrum sowie durch Umsetzung (über das Na-Salz) mit überschüssigem $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (wegen der konkurrierenden HCl-Abspaltung) zur angestrebten Dibenzepin-analogen Verbindung **6c** eindeutig charakterisiert werden.

Experimenteller Teil

Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multi-plett. Sämtliche Schmelzpunkte sind nach *Kofler* bestimmt. Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für

Physikalische Chemie der Universität Wien, unter der Leitung von Herrn Dr. J. Zak ausgeführt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrometer R 12 A in 10proz. Lösungen aufgenommen; als innerer Standard diente *TMS*.

Umsetzung von o-Phenylendiamin mit 4-Oxotetrahydrothiophen-3-carbonsäuremethylester (1) in siedendem Xylol

*1,3,4,9-Tetrahydro-thieno[3,4-*b*][1,5]benzodiazepin-10-on (2)*

Zu 18,8 g *o*-Phenylendiamin in 200 ml sied. Xylol wurden unter Verwendung eines Wasserabscheiders binnen 1 Stde. 31,8 g **1**, gelöst in 35 ml Xylol, zugetropft und weitere 15 Stdn. gekocht. Die ausgefallenen Kristalle wurden heiß abfiltriert und aus *DMF* umkristallisiert. 1,3 g gelbliche Kristalle, Schmp. 225—230° (Zers.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 60,53, H 4,62, N 12,83.
Gef. C 60,36, H 4,64, N 12,92.

$^1\text{H-NMR}$ (*DMSO-d*₆): δ = 8,60 (s, 1 H, NHCO, D_2O -austauschbar), 8,30 (s, 1 H, NH, D_2O -austauschbar), 6,50—6,80 (m, 4 H, 4 $\text{H}_{\text{arom.}}$), 3,60—3,90 ppm (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{—S—CH}_2$).

1,3-Dihydro-1-[3-(2,5-dihydrothienyl)]-benzimidazol-2-on (3) und 1,3-Dihydro-1-[3-(2,3-dihydrothienyl)]-benzimidazol-2-on (4)

Die bei der Gewinnung von **2** erhaltenen Mutterlaugen schieden bei 5 °C 14,5 g farblose Kristalle ab (Gemisch aus **3** und **4**).

Säulenchromatographische Trennung von 3 und 4

3,0 g Gemisch **3** und **4** wurden in CH_2Cl_2 -Lösung über eine 40 cm lange und 3 cm dicke Säule (Kieselgel 60, 0,063 bis 0,200 mm Korngröße, Fa. Merck) mit insgesamt 5 l CH_2Cl_2 als Elutionsmittel chromatographiert. **3** wurde vor **4** eluiert. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktionen wurden 0,7 g reines **3** und 0,2 g reines **4** erhalten.

3: Schmp. 230—231° (aus Essigester).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 60,53, H 4,62, N 12,83.
Gef. C 60,49, H 4,53, N 12,77.

$^1\text{H-NMR}$ (*DMSO-d*₆): δ = 11,05 (s, 1 H, NHCO, D_2O -austauschbar), 7,40—6,95 (m, 4 H, 4 $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6,18 (t, 1 H, =CH— CH_2 , J = 2,5 Hz), 4,20—3,70 ppm (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{—S—CH}_2$).

4: Schmp. 217—218° (aus Essigester).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 60,53, H 4,62, N 12,83.
Gef. C 60,44, H 4,75, N 12,63.

$^1\text{H-NMR}$ (*DMSO-d*₆): δ = 11,05 (s, 1 H, NHCO, D_2O -austauschbar), 7,40—6,95 (m, 4 H, 4 $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6,55 (t, 1 H, S—CH=C— CH_2 , J = 1,3 Hz), 3,35—3,00 ppm (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{—S—CH}_2$).

Umsetzung von o-Phenylendiamin mit 1 in siedendem Toluol zu 2

96 g *o*-Phenylendiamin und 160 g **1** wurden in 800 ml Toluol unter Rühren 20 Stdn. gekocht, die ausgefallenen Kristalle aus *DMF* umkristallisiert. 115 g gelbliche Prismen, Schmp. 225—230°.

1,3-Dihydro-1-(1-methylpropyl)-benzimidazol-2-on (7)

5 g **3** wurden mit 50 g Raney-Ni W 2 18 Stdn. in 100 ml Dioxan gekocht. Nach Filtration und Eindampfen wurde aus Cyclohexan umkristallisiert. 2,3 g farblose Kristalle, Schmp. 127,5—128,5°.

$C_{11}H_{14}N_2O$. Ber. C 69,45, H 7,42, N 14,72.
Gef. C 69,50, H 7,50, N 14,53.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7,30$ — $6,80$ (m, 4 H, 4 $H_{arom.}$), 4,48 (m, 1 H, $CH_3-CH-CH_2$, $J = 7$ Hz), 1,93 (m, 2 H, $CH-CH_2-CH_3$, $J = 7$ Hz), 1,50 (d, 3 H, CH_3-CH , $J = 7$ Hz), 0,82 ppm (t, 3 H, CH_3-CH_2 , $J = 7$ Hz).
In gleicher Weise ergaben **4** bzw. ein Gemisch **3** + **4** ebenfalls **7**.

3,4-Dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-on (5)

5 g **2** wurden, wie für **7** beschrieben, entschwefelt. Aus Methanol 2,1 g farblose Kristalle, Schmp. 206,5—207,5°.

$C_{11}H_{14}N_2O$. Ber. C 69,45, H 7,42, N 14,72.
Gef. C 69,45, H 7,53, N 14,61.

1H -NMR ($DMSO-d_6$): $\delta = 9,43$ (s, 1 H, $NH-CO$, D_2O -austauschbar), 7,10—6,50 (m, 4 H, 4 $H_{arom.}$), 5,51 (d, 1 H, $NH-CH$, $J = 6$ Hz, D_2O -austauschbar), 4,00—3,50 (m, 1 H, $NH-CH[CH]-CH_3$), 2,85 bis etwa 2,5 (gestört durch CD_3SOCHD_2), (m, 1 H, $CO-CH[CH]-CH_3$), 1,13 (d, 3 H, $CO-CH-CH_3$, $J = 6$ Hz), 1,00 ppm (d, 3 H, $NH-CH-CH_3$, $J = 6$ Hz).

4,9-Dihydro-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on (6 a)

52 g **2** und 65 g Chloranil wurden in 450 ml DMF gelöst, 18 Stdn. bei 60° gerührt, die Lösung im Vak. eingedampft, der ölige Rückstand mit 1 l Methanol ausgekocht, heiß filtriert, eingedampft, der Rückstand in möglichst wenig Dioxan heiß gelöst; nach dem Erkalten wurde das Tetrachlorhydrochinon abgesaugt, die Dioxanlösung eingedampft und der Rückstand aus Äthanol—Dioxan (9 : 1, v : v) umkristallisiert. 11,7 g schwach gelbe Kristalle, Schmp. 237—239°.

$C_{11}H_8N_2OS$. Ber. C 61,09, H 3,73, N 13,26.
Gef. C 61,10, H 3,73, N 12,96.

1H -NMR ($DMSO-d_6$): $\delta = 9,76$ (s, 1 H, $NH-CO$, D_2O -austauschbar), 8,11 (s, 1 H, NH , D_2O -austauschbar), 8,18 (d, 1 H, 1 $H_{Thioph.}$, $J = 3$ Hz), 7,20—6,70 (m, 4 H, 4 $H_{Benz.}$), 6,56 ppm (d, 1 H, 1 $H_{Thioph.}$, $J = 3$ Hz).

4,9-Dihydro-4-methyl-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on (6 b)

11,2 g **6 a** wurden in 100 ml DMF gelöst, 60 ml CH_3J zugefügt und 4 Tage bei Zimmertemp. belassen. Nach Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand in Dioxan aufgenommen und über eine 5 cm dicke, 1 m lange Säule (Kieselgel 60, Fa. Merck, Korngröße 0,063—0,200 mm) mit 2 l Benzol/Aceton (30 + 10) chromatographiert. Nach Eindampfen des Eluates wurde aus Methanol/Aktivkohle umkristallisiert, 3,5 g schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 225—226°.

$C_{12}H_{10}N_2OS$. Ber. C 62,59, H 4,38, N 12,16.
Gef. C 62,34, H 4,32, N 12,07.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 10,00$ (s, 1 H, NH-CO , D_2O -austauschbar), 8,11 (d, 1 H, 1 $\text{H}_{\text{Thioph.}}$, $J = 3$ Hz), 7,10 (s, 4 H, 4 $\text{H}_{\text{Benz.}}$), 6,78 (d, 1 H, 1 $\text{H}_{\text{Thioph.}}$, $J = 3$ Hz), 3,21 ppm (s, 3 H, N-CH_3).

*4,9-Dihydro-9-(2-dimethylaminoäthyl)-4-methyl-thieno[3,4-*d*]-[1,5]benzodiazepin-10-on (6 c)*

In 220 ml 1,0*n*-Natriummethylatlösung in Methanol wurden 4,9 g **6 b** gelöst, die Lösung zur Trockene gedampft, der Rückstand in 200 ml absol. *DMF* aufgenommen, auf 90° erwärmt und unter Rühren binnen 5 Stdn. 13,4 g 2-Chloräthyl-dimethylaminhydrochlorid in 5 Anteilen zugefügt. Dann wurden 12 g festes NaOCH_3 zugefügt, nochmals 13,4 g Alkylierungsmittel in 3 Teilen, innerhalb 3 Stdn., zugegeben und weitere 16 Stdn. bei 90° gerührt. Nach Eindampfen wurde in Äther aufgenommen, filtriert (wobei 0,9 g Ausgangsmaterial rückgewonnen wurden), die Ätherphase mit 1*n*-HCl erschöpfend extrahiert, die salzsauren Extrakte alkalisch gemacht und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknung mit Na_2SO_4 und Eindampfen ergab der Rückstand, mehrfach aus sehr wenig Methanol umkristallisiert, 1,8 g farblose Prismen, Schmp. 140—142°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$. Ber. C 63,76, H 6,35, N 13,94.
Gef. C 63,45, H 6,31, N 13,87.

Literatur

- ¹ O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, *Mh. Chem.* **104**, 1520 (1973).
- ² J. Davoll, *J. Chem. Soc.* **1960**, 308.
- ³ A. Rossi, A. Hunger, J. Kebrle und K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* **43**, 1298 (1960).
- ⁴ M. Israel, L. C. Jones und E. J. Modest, *Tetrahedron Letters* **1964**, 2239.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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