

SYNTHESEN MIT 1,3-DITHIETANEN—V¹

REAKTIONEN DER 2,4-BIS-(ALKOXYCARBONYL-CYAN-METHYLEN)-1,3-DITHIETANE MIT *O*-PHENYLENDIAMINEN

K. PESEKE*

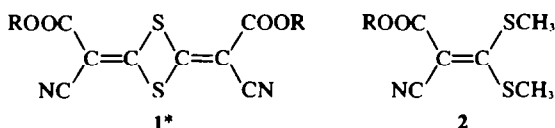
Sektion Chemie der Universität Rostock, DDR

(Received in Germany 2 May 1975; Received in the UK for publication 19 August 1975)

Abstract—2,4-Bis-(carbalkoxy-cyano-methylene)-1,3-dithietanes react with *o*-phenylenediamines to give the 2-amino-3-carbalkoxy-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-thiones. The structure of these compounds was proved by IR spectroscopy and by chemical evidence.

Zusammenfassung—2,4-Bis-(alkoxycarbonyl-cyan-methylen)-1,3-dithietane reagieren mit *o*-Phenylendiaminen zu den 3-Alkoxycarbonyl-2-amino-4-thio-1H-4,5-dihydro-benzo[b][1.4]diazepinen. Der Strukturbeweis für diese Verbindungen erfolgte durch die IR-Spektroskopie und auf chemischem Wege.

In einer vorangehenden Mitteilung¹ wird auf die unterschiedliche Reaktionsweise der strukturell ähnlichen 1,3-Dithietane **1** und Keten-S,S-acetale **2** bei der Umsetzung mit *o*-Aminophenolen hingewiesen. Während die Keten-S,S-acetale mit *o*-Aminophenolen lediglich zu Benzoxazol-Derivaten reagieren, entstehen aus den Dithietanen **1** Dihydro-benz[b][1.4]oxazepine.



Siebengliedrige Ringe bilden sich auch bei der Einwirkung von *o*-Phenylendiaminen auf die Dithietane **1**.

Beim Erhitzen von **1** mit *o*-Phenylendiaminen im Molverhältnis 1:2 in organischen Lösungsmitteln entstehen in hohen Ausbeuten die 3-Alkoxycarbonyl-2-amino-4-thio-1H-4,5-dihydro-benzo[b][1.4]diazepine **4**† (vgl.²).

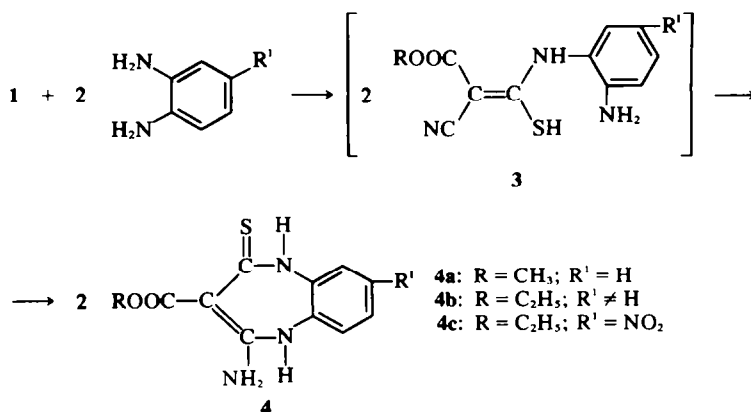
†Das für die Dithietane **1** angegebene Strukturbild soll nichts über die Geometrie der Cyan- und Alkoxycarbonylgruppen aussagen; ein Strukturbeweis für diese Verbindungen war noch nicht möglich.

‡Ein ähnliches Diazepin synthetisierten inzwischen Y. Okamoto und T. Ueda aus Äthoxymethylen-cyanessigester und *o*-Phenylendiamin.³

Der Strukturvorschlag für diese Diazepin-Derivate **4** kann insbesondere durch die IR-Spektren erhärtet werden. Im IR-Spektrum von **4b** in Tetrachlorkohlenstoff deutet die fehlende Nitrilbande auf die intramolekulare Addition der Amino- an die Cyangruppe im intermediär entstehenden substituierten 3-Mercapto-acrylsäureester **3** hin. Weitere Hinweise auf die Struktur **4b** geben das Fehlen der SH-Bande und die Lage der CO-Bande bei 1648 cm⁻¹, die nur einer konjugierten Carbonylgruppe entsprechen kann. Im NH-Valenzschwingungsbereich sind mehrere Banden zu erkennen, aus deren Anordnung noch nicht hervorgeht, ob eine NH₂-Gruppe im Molekül enthalten ist. Einen eindeutigen Beweis für diese NH₂-Gruppe liefert erst das IR-Spektrum des partiell deuterierten **4b**. Dieses Spektrum enthält die für das Vorliegen einer NH₂-Gruppe erwarteten charakteristischen Banden der gekoppelten NH-D-Schwingung.^{4,5}

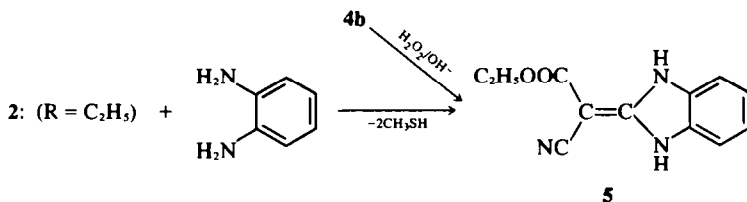
Wesentlich schwieriger ist die Stellung der Nitrogruppe in **4c** festzulegen. Lediglich der vermutete Reaktionsablauf über den 3-Mercapto-acrylsäureester **3**, dessen Bildung durch den Angriff der nucleophileren Amino-Gruppe des Nitro-*o*-phenylendiamins auf das Dithietan **1** erfolgt, liefert einen Hinweis auf die 7-Stellung der Nitrogruppe (vgl. dazu¹).

Die Dihydrobenzodiazepine **4** liegen in Tetrachlorkohlenstoff oder in Chloroform in einer anderen tautomeren Form vor als die ihnen verwandten Dihydrobenzoxazepine,¹ die am C-Atom 2 eine Iminogruppe



tragen. Die Tendenz zur Ausbildung der Aminoform ist bei den Dihydrobenzoxazepinen wahrscheinlich daher geringer, weil das Ring - O - Atom in diesen Heterocyclen die Basizität der Iminogruppe stärker als eine entsprechende Ring - NH - Gruppe erniedrigen sollte (vgl. dazu⁶). Weitere Beweise für die Struktur der Dihydrobenzodiazepine **4** liefern neben den Massen- und ¹H - NMR - Spektren die Reaktionen dieser Verbindungen, die im folgenden am Beispiel **4b** näher beschrieben werden.

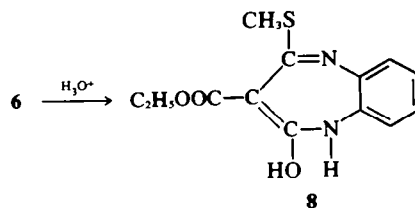
Bei der Behandlung von **4b** mit Wasserstoffperoxid in methanolischer Natronlauge entsteht unter Ringverengung das Benzimidazol - Derivat **5**. Dieses ist auch aus dem Keten - S,S - acetal **2** (R = C₂H₅) und *o* - Phenylendiamin zugänglich.⁷



In dieser Reaktion unterscheidet sich **4b** ebenfalls von den analogen Dihydrobenzoxazepinen, die bei der oxydativen Desulfurierung in 4 - Hydroxy - dihydrobenzoxazepine übergehen.[†]

Die Methylierung von **4b** mit Methyljodid oder Dimethylsulfat im alkalischen Medium ergibt das Methylmercapto - Derivat **6**. Die gleiche Verbindung entsteht auch bei der Umsetzung von **4b** mit Diazomethan in Methanol/Äther. Hinweise auf die Struktur **6** geben die IR-Spektren. Eine Aminogruppe am C-Atom 2 lässt sich durch die Aufnahme des partiell deuterierten **6** in Chloroform ausschliessen, denn in diesem Spektrum fehlen die Banden der kombinierten NH - D - Schwingung. Einen Beweis für die erfolgte S-Methylierung liefert die alkalische Hydrolyse von **6**, bei der Methylmercaptan abgespalten wird und unter Ringverengung wieder das Benzimidazol - Derivat **5** entsteht.

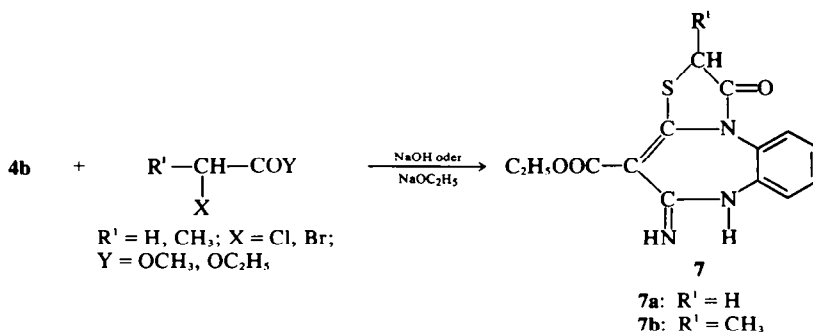
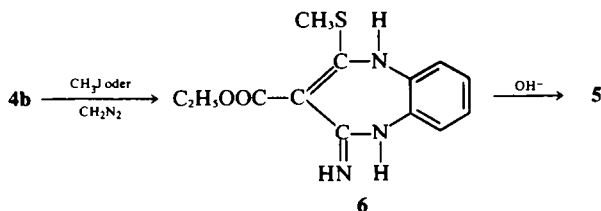
ein Peak bei 1647 cm⁻¹. Andere tautomere Formen lassen sich nicht mit Sicherheit ausschliessen.



EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach BOETIUS bestimmt. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Beckman - Spektralphotometer IR 12. Die NMR-Spektren wurden an einem 80 MHz-Spektrometer BS 487C von Tesla vermessen. Die angegebenen δ -Werte sind auf TMS als inneren Standard bezogen. Für die Aufnahme der Massenspektren wurde ein Massenspektrometer LKB 9000 verwendet (70 eV, Einlass-temperatur 50°, Ionenquelle 270°).

[†]Über diese Reaktion wird in Kürze berichtet werden.



3 - Alkoxy-carbonyl - 2 - amino - 4 - thioxo - 1H - 4,5 - dihydro-benzo[b][1,4] diazepine (4)

0-01 Mol 2,4 - Bis - (alkoxy-carbonyl - cyan - methylen) - 1,3 - dithietan (1)⁸ und 0-02 Mol *o* - Phenylendiamin oder 4 - Nitro - *o* - phenylendiamin werden in 20 ml Chloroform, Äthanol oder Acetonitril 10 Min unter Rückfluss erhitzt. Man lässt zur Kristallisation bei 20° stehen, filtriert ab, gewinnt durch Einengen i. Vak. weiteres Produkt und kristallisiert aus Äthanol oder Acetonitril um.

2 - Amino - 3 - methoxycarbonyl - 4 - thioxo - 1H - 4,5 - dihydro-benzo[b][1,4] diazepin (4a). Ausb. 89%; F. 192–193°. C₁₁H₁₁N₃O₂S (249.3). Ber. C, 52.99; H, 4.45; N, 16.86; Gef. C, 52.82; H, 4.62; N, 16.96.

3 - Äthoxycarbonyl - 2 - amino - 4 - thioxo - 1H - 4,5 - dihydro-benzo[b][1,4] diazepin (4b). Ausb. 76%; F. 164–165°. IR (CCl₄; gesättigte Lösung, partiell deuteriert) 3510, 3480, 3420, 3385, 3260 cm⁻¹ (NH); 1648 cm⁻¹ (CO); IR (CCl₄; gesättigte Lösung, partiell deuteriert) 3510, 3480, 3465, 3420, 3385, 3260, 2630, 2550, 2535, 2460, 2180 cm⁻¹ (NH-D), 1648 cm⁻¹ (CO); NMR (CDCl₃) 1.45 (CH₃), 4.43 (CH₂), 6.75 (NH), 9.25 ppm (NH); MS: *m/e* (%) = 263 (100, M⁺), 246 (10), 230 (50), 229 (34), 202 (30), 183 (57), 157 (40), 103 (20); C₁₂H₁₃N₃O₂S (263.3). Ber. C, 54.74; H, 4.97; N, 15.96; Gef. C, 54.62; H, 5.08; N, 15.73.

3 - Äthoxycarbonyl - 2 - amino - 7 - nitro - 4 - thioxo - 1H - 4,5 - dihydro - benzo[b][1,4] diazepin (4c). Ausb. 72%; F. 218–220° (Z); C₁₃H₁₂N₄O₄S (308.3); Ber. C, 46.74; H, 3.92; N, 18.17; Gef. C, 46.46; H, 4.21; N, 18.31.

2 - (Äthoxycarbonyl - cyan - methylen) - 1,2 - dihydro-benzimidazol (5)

Aus 4b und Wasserstoffperoxid: Man löst 1.32 g (0.005 mol) 4b in 10 ml 2n Natronlauge und 10 ml Methanol, fügt unter Kühlen (Temperatur nicht über 20°) 3 ml 30%-iges Wasserstoffperoxid in 3 ml Methanol hinzu, lässt 30 Min stehen, versetzt mit 50 ml Wasser und säuert mit konz. Salzsäure an. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Dimethylformamid/Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.81 g (71%); F. Zersetzung ab 280°, farblose Nadeln.

Aus 2 und *o* - Phenylendiamin: 2.17 g (0.01 mol) 2 - Cyan - 3,3 - bis - (methylmercapto) - acrylsäureäthylester⁹ und 1.08 g (0.01 mol) *o* - Phenylendiamin werden in 10 ml Äthanol 30 Min unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf 20° abkühlen, filtriert ab und kristallisiert aus Dimethylformamid/Äthanol um. Ausb. 2.07 g (90%); F. Zersetzung ab 280°C. IR (Nujol) 3335, 3180 cm⁻¹ (NH), 2208 cm⁻¹ (CN), 1652 cm⁻¹ (CO); C₁₂H₁₁N₃O₂S (229.2) Ber. C, 62.88; H, 4.84; N, 18.33; Gef. C, 63.09; H, 5.49; N, 18.35.

3 - Äthoxycarbonyl - 2 - imino - 4 - methylmercapto - 5H - 1,2 - dihydro - benzo[b][1,4] diazepin (6)

Man löst nacheinander 0.23 g (0.01 mol) Natrium und 2.63 g (0.01 mol) 4b in 20 ml Äthanol, fügt 2.13 g (0.015 mol) Methyljodid hinzu, lässt 15 Min. stehen, versetzt mit 150 ml Wasser, filtriert ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 1.97 g (71%); F. 165–166°. IR (CHCl₃; 0.05 m) 3498, 3450, 3365 cm⁻¹ (NH), 1658 cm⁻¹ (CO); IR (CHCl₃; 0.05 m; partiell deuteriert) 3498, 3450, 3365, 2600, 2562, 2512 cm⁻¹ (NH-D), 1658 cm⁻¹ (CO); NMR (DMSO-d₆) 1.36 (CH₃), 4.35 (CH₂), 2.49 (SCH₃), 11.80 ppm

(NH); C₁₃H₁₃N₃O₂S (277.3) Ber. C, 56.30; H, 5.45; N, 15.15; Gef. C, 56.12; H, 5.33; N, 15.03.

Hydrolyse von 6 im alkalischen Medium. 1.39 g (0.005 mol) 6 werden in 10 ml 2n Natronlauge 15 Min unter Rückfluss erhitzt. Man kühlt auf 20° ab, säuert mit konz. Salzsäure an und versetzt mit 50 ml Wasser. Nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Wasser wird aus Dimethylformamid/Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.55 g (48%) 5: F. Zersetzung ab 280°C.

Tetrahydro-benzo[b]thiazolo[3,2-d][1,4] diazepine (7)

Vorschrift A: Man löst 0.01 Mol 4b in 10 ml 1n Kalilauge und 10 ml Äthanol, versetzt unter Umschütteln mit 0.01 Mol α - Halogencarbonsäureester, lässt 10 Min stehen, fügt 100 ml Wasser hinzu, filtriert ab, wäscht mehrmals mit Wasser und kristallisiert aus Chloroform oder Chloroform/Äthanol um.

Vorschrift B: Man löst nacheinander 0.23 g (0.01 mol) Natrium und 0.01 Mol 4b in 20 ml Äthanol, versetzt mit 0.01 Mol α - Halogencarbonsäureester und arbeitet nach 10 Min auf, wie zuvor beschrieben.

4 - Äthoxycarbonyl - 5 - imino - 1 - oxo - 1,2,5,6 - tetrahydro-benzo[b]thiazolo[3,2-d][1,4] diazepin (7a). Ausb. nach A mit Chloressigsäureäthylester: 2.25 g (74%); F. Zersetzung ab 220°. IR (CHCl₃, 0.02 m) 3400, 3300 cm⁻¹ (NH) 1730, 1680 cm⁻¹ (CO); MS: *m/e* (%) = 303 (100, M⁺), 257 (72), 229 (45), 183 (64), 155 (22), 103 (18); C₁₄H₁₃N₃O₃S (303.3) Ber. C, 55.44; H, 4.32; N, 13.85; Gef. C, 55.15; H, 4.22; N, 13.60.

4 - Äthoxycarbonyl - 5 - imino - 2 - methyl - 1 - oxo - 1,2,5,6 - tetrahydro-benzo[b] thiazolo[3,2 - d][1,4] diazepin (7b). Ausb. nach B mit α - Brompropionsäureäthylester: 2.99 g (94%); F. 222–224°; C₁₅H₁₅N₃O₃S (317.4) Ber. N, 13.24; Gef. N, 13.24.

3 - Äthoxycarbonyl - 2 - hydroxy - 4 - methylmercapto - 1H - benzo[b][1,4] diazepin (8)

2.77 g (0.01 mol) 6 und 1 ml konz. Schwefelsäure werden in 20 ml Wasser und 10 ml Äthanol 30 Min unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf 20° abkühlen, filtriert ab, wäscht mehrmals mit Wasser und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 1.40 g (50%); F. 202–204°. IR (CHCl₃; 0.05 m) 3425, 3280 cm⁻¹ (NH/OH), 1647 cm⁻¹ (CO); NMR (CDCl₃) 1.40 (CH₃), 4.33 (CH₂), 2.25 ppm (SCH₃). C₁₃H₁₄N₂O₃S (278.3) Ber. C, 56.10; H, 5.07; N, 10.07; Gef. C, 56.22; H, 5.70; N, 10.33.

Danksagung—Herrn Dr. G. Oehme, Zentralinstitut für Organische Chemie der Akademie der Wissenschaften der DDR, Bereich Komplexkatalyse, Rostock, sei für die Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren herzlich gedankt.

LITERATUR

- ¹IV. Mitteil. und K. Peseke, *J. Prakt. Chem.* in Vorbereitung.
- ²K. Peseke, D. P. (DDR) 99796 (1973).
- ³Y. Okamoto und T. Ueda, *Chem. Comm.* 367 (1973).
- ⁴A. J. Boulton und A. R. Katritzky, *Tetrahedron* 12, 51 (1961).
- ⁵N. Bacon, A. J. Boulton, R. T. C. Brownlee, A. R. Katritzky und R. D. Topsom, *J. Chem. Soc.* 5230 (1965).
- ⁶A. R. Katritzky, *Chimia* 24, 134 (1970).
- ⁷R. Gompper und W. Töpfl, *Chem. Ber.* 95, 2871 (1962).
- ⁸K. Peseke, *Z. Chem.* 15, 19 (1975).
- ⁹E. Söderbäck, *Acta Chem. Scand.* 17, 362 (1963).