

SYNTHESEN MIT 1,3-DITHIETANEN—V¹

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

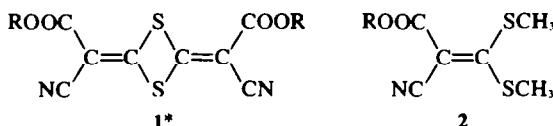
K. PESEKE*
Sektion Chemie der Universität Rostock, DDR

(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*-Phenyldiaminen zu den 3 - Alkoxycarbonyl - 2 - amino - 4 - thioxo - 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* - Phenylenediaminen auf die Dithietane **1**.

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

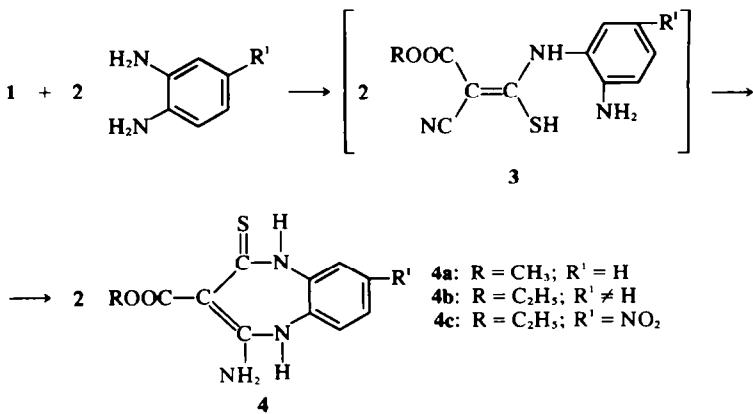
*Das für die Dithietane **1** angegebene Strukturbild soll nichts über die Geometrie der Cyan- und Alkoxycarbonylgruppen aussagen; ein Strukturbeweis für diese Verbindungen war noch nicht möglich.

†Ein ähnliches Diazepin synthetisierten inzwischen Y. Okamoto und T. Ueda aus Äthoxymethylen - cyanessigester und *o*-Phenylenediamin.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}

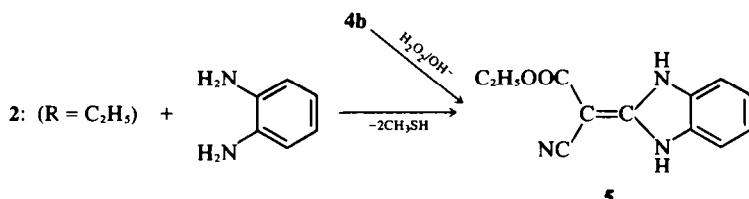
Wesentlich schwieriger ist die Stellung der Nitrogruppe in **4c** festzulegen. Lediglich der vermutete Reaktionsablauf über den 3 - Mercapto-acrylsäureester **3**, dessen Bildung durch den Angriff der nucleophileren Aminogruppe des Nitro - *o* - phenylenediamins auf das Dithietan **1** erfolgt, liefert 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** ($R = C_2H_5$) und *o* - Phenylendiamin zugänglich:⁷



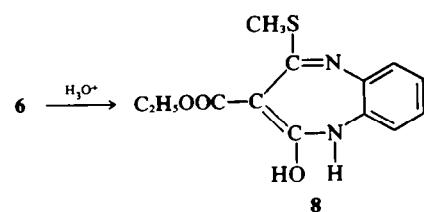
In dieser Reaktion unterscheidet sich **4b** ebenfalls von den analogen Dihydrobenzoxazepinen, die bei der oxydative Desulfurierung in 4 - Hydroxy - dihydrobenzoxazepine übergehen.[†]

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.

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

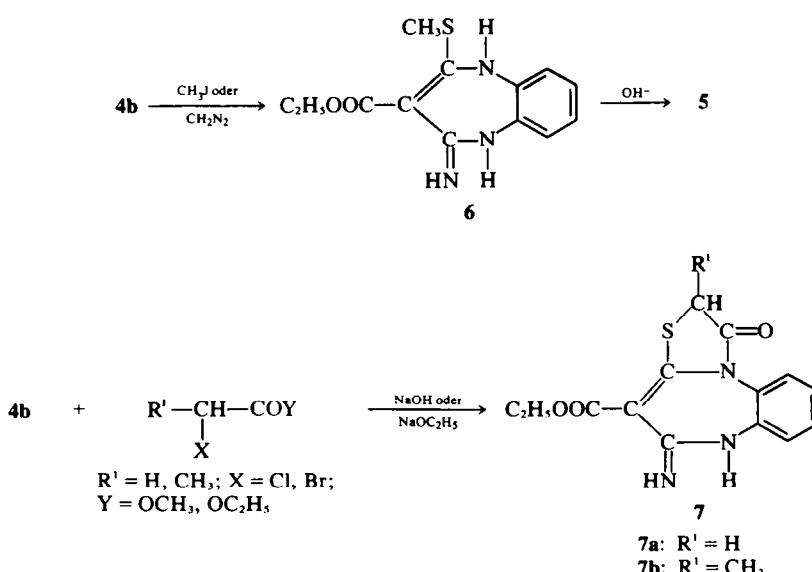
Die in **4b** enthaltene Thioamidgruppe kann außerdem auch in Ringschlussreaktionen einbezogen werden. So entstehen mit α - Halogencarbonsäureestern aus den Salzen der Verbindungen **4b** nahezu quantitativ die Tetrahydro-benzo[b] thiazolo[3.2-d][1.4] diazepine **7**.

Die Substitution der NH₂- durch eine OH-Gruppe in **4b** misslingt. Es ist aber möglich, die Iminogruppe in **6** durch Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren zu hydrolysieren. Für den Strukturvorschlag **8** sprechen die IR - spektroskopischen Daten. Im Spektrum von **8** in Chloroform ist neben der NH-Bande bei 3425 cm^{-1} noch eine breitere Bande bei 3280 cm^{-1} zu erkennen, die der intramolekularen mit der Äthoxycarbonylgruppe assoziierten OH-Gruppe zugeordnet werden könnte. Im C=O-Bereich erscheint nur



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°).



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)⁹ 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) 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); C₁₂H₁₂N₃O₄S (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 Kühlung (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); C₁₂H₁₁N₃O₂ (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); C₁₃H₁₅N₃O₂S (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 kühl 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] diazepin (7)

Vorschrift A: Man löst 0,01 Mol **4b** in 10 ml 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); C₁₂H₁₃N₃O₂S (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°; C₁₃H₁₅N₃O₂S (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). C₁₂H₁₄N₃O₂S (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 Komplexbekatalyse, 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).