

Neue Derivate der 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure

Von

F. Sauter und A. Dzerovicz

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 1. Juni 1970)

2-Phenyl-5-methoxy-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure und 2-Phenyl-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure wurden durch Ringschlußreaktionen hergestellt und in eine Reihe von Säureamiden und basisch substituierten Estern übergeführt.

*New Derivatives of 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophene-3-carboxylic Acid*

2-Phenyl-5-methoxy-benzo[*b*]thiophene-3-carboxylic acid and 2-phenyl-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophene-3-carboxylic acid, prepared by ring closure reactions, were used for the synthesis of amides and of basically substituted esters.

In einer früheren Arbeit¹ wurde die Synthese der 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure auf zwei Wegen beschrieben.

In der Folge wurden Derivate davon angestrebt, welche eine oder zwei Methoxygruppen in den Stellungen 5 bzw. 5 und 6 enthielten und welche anstelle der Carboxylgruppe Ester- oder Säureamidgruppierungen aufwiesen.

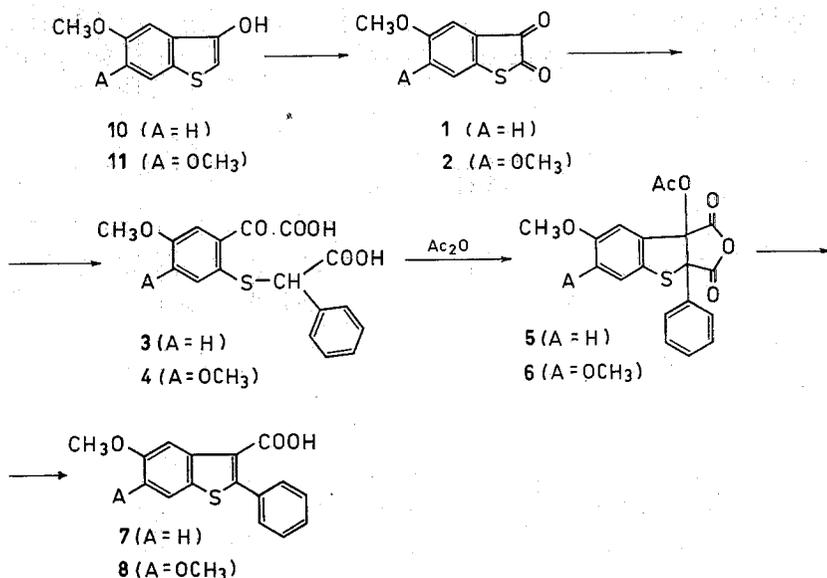
Sowohl die 2-Phenyl-5-methoxy-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure als auch die 2-Phenyl-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure waren entsprechend dem nachstehenden Reaktionsschema 1 über die entsprechend methoxylierten Thionaphthenchinone synthetisch zugänglich.

Eine als zusätzlicher Strukturbeweis für diese Verbindungen ausgeführte Entschwefelung von **8** mittels Raney-Nickel ergab erwartungsgemäß die von Jocelyn² schon früher auf anderem Weg hergestellte α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)-hydrozimtsäure (**9**).

¹ F. Sauter und A. Dzerovicz, Mh. Chem. **100**, 899 (1969).

² P. C. Jocelyn, J. Chem. Soc. [London] **1954**, 1640.

Reaktionsschema 1



Die im Reaktionsschema 1 als Ausgangsmaterialien verwendeten methoxylierten Thioindoxyle wurden abweichend von der Literatur^{3, 4, 5} wie folgt dargestellt:

1. 5-Methoxy-thioindoxyl (**10**) durch Umsetzen der nach^{6, 7, 8} gewonnenen 2-Carboxy-4-hydroxy-phenylthioglykolsäure mit Diazomethan und Cyclisierung des dabei erhaltenen 2-Carbomethoxy-4-methoxy-phenylthioglykolsäuremethylesters mittels heißem Alkali,

2. 5,6-Dimethoxy-thioindoxyl (**11**) durch Cyclisierung der nach⁹ erhältlichen 3,4-Dimethoxy-phenylthioglykolsäure mittels Polyphosphorsäure.

³ D. R.-Pat. 232 277 (30. Nov. 1906); Chem. Zbl. **1911**, I, 1019.

⁴ K. Guha, J. M. Chatterjea und A. K. Mitra, Chem. Ber. **92**, 2771 (1959).

⁵ F. Pat. 815 025 (14. Dez. 1936); Chem. Zbl. **1938**, I, 1670.

⁶ A. Martani, Ann. Chim. [Roma] **47**, 885 (1957).

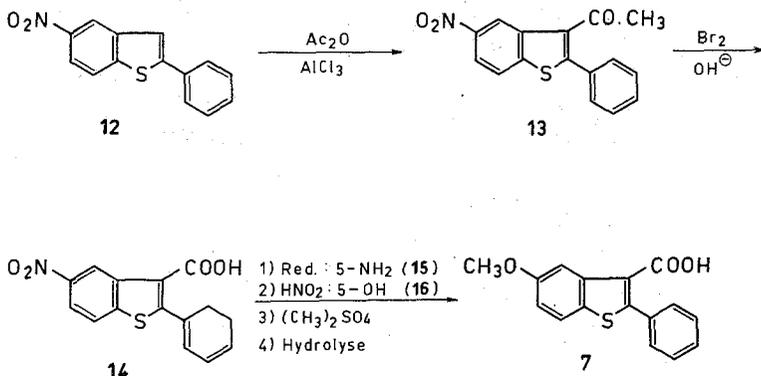
⁷ N. S. Dokunikhin und Yu. E. Gerassimenko, Zhur. Obshechi Khim. **30**, 635 (1960); Chem. Abstr. **54**, 21763 h (1960).

⁸ N. S. Dokunikhin und Yu. E. Gerassimenko, Zhur. Obshechi Khim. **31**, 219 (1961); Chem. Abstr. **55**, 19247 i (1961).

⁹ K. J. Baldick und F. Lions, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales **71**, 112 (1938); Chem. Abstr. **32**, 3406⁷ (1938); Chem. Zbl. **1938**, I, 4180.

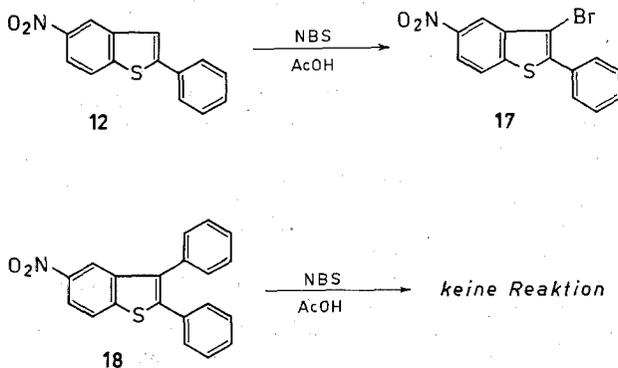
Während diese Syntheseschritte im Einklang mit den Erfahrungen standen, die schon früher¹ bei der Darstellung der methoxyfreien Verbindung gemacht worden waren, konnte die 2-Phenyl-5-methoxybenzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure (7) auch nach Reaktionsschema 2 auf einem Weg gewonnen werden, welcher bei der methoxyfreien Verbindung nicht zielführend gewesen war:

Reaktionsschema 2



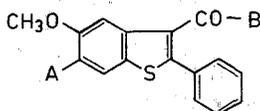
Um zu untersuchen, ob elektrophile Reaktionen an 12 tatsächlich in Stellung 3 und nicht vielleicht im 2-ständigen Phenylrest angreifen würden, wurde an Hand von elektrophilen Bromierungen mit N-Bromsuccinimid (NBS) in einer Modellreaktion (Reaktionsschema 3) gezeigt, daß bei besetzter 3-Stellung keine Bromierung eintritt:

Reaktionsschema 3



Die für diese Reaktion als Vergleichsprodukt benötigte Verbindung **18** wurde aus dem nach¹⁰ hergestellten 2-Chlor-5-nitro-benzophenon ähnlich wie bei¹¹ durch Umsetzen mit α -Mercapto-phenylessigsäure über die (nicht isolierte) Zwischenstufe des 2-(α -Carboxybenzyl-thio)-5-nitro-benzophenons gewonnen.

Die nach Reaktionsschema 1 oder 2 erhaltenen Carbonsäuren wurden anschließend in Ester und Säureamide der nachstehenden allgemeinen Formel übergeführt:



Nr. der Verbdg.	A	B
19	H	
20	CH ₃ O	
21	H	O-CH ₂ CH ₂ -
22	H	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
23	H	O-CH ₂ CH ₂ -
24	CH ₃ O	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
25	CH ₃ O	O-CH ₂ CH ₂ -

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Alle Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden nach *Kofler* bestimmt.

Dem Institutsvorstand, Herrn Prof. Dr. *O. Hromatka*, danken wir für die Überlassung des Arbeitsgebietes.

¹⁰ *S. Middleton*, Austral. J. Chem. **12**, 218 (1959); Chem. Abstr. **53**, 21871 d (1959).

¹¹ *C. Angelini*, Ann. Chim. [Roma] **47**, 705 (1957); Chem. Abstr. **52**, 1137 d (1958).

Experimenteller Teil

5-Methoxy-thionaphthenchinon (1)

21,4 g 5-Methoxy-thioindoxyl (10) wurden in einer Mischung von 1150 ml luftfreiem Wasser und 56 ml 35proz. NaOH bei 45° unter Einleiten von N₂ gelöst. Unter Rühren und anhaltendem Einleiten von N₂ wurde eine Lösung von 22,3 g p-Nitroso-dimethylanilin in 200 ml Äthanol zugetropft. Dabei schied sich das Anil in violettbraunen Flocken aus. Nach beendeter Zugabe wurde 15 Min. weitergerührt, anschließend abgesaugt und gründlich mit heißem Wasser gewaschen. Durch Verreiben des Anils mit 300 ml HCl (1 : 2) bis zur vollständigen Umwandlung in rotbraune Flocken wurde das rohe 1 erhalten. Es wurde abgesaugt und mit 300 ml heißer, 10proz. Na₂CO₃-Lösung digeriert, die tief orangerote Lösung abgesaugt und nach Köhlen auf 20° vorsichtig mit konz. HCl bis pH 1 angesäuert. Dabei wurden 16,6 g reines 1 erhalten. Aus Eisessig/Wasser (1 : 1,5) tiefrote Nadeln, Schmp. 145—146°.

C₉H₆O₃S. Ber. C 55,66, H 3,11, S 16,51.

Gef. C 55,47, H 3,33, S 16,64.

5,6-Dimethoxy-thionaphthenchinon (2)

11,2 g unreines 5,6-Dimethoxy-thioindoxyl (11) wurden in 100 ml Wasser und 25 ml 35proz. NaOH gelöst, die Lösung mit 400 ml Wasser verdünnt und bei 45° tropfenweise mit 10 g p-Nitroso-dimethylanilin in 80 ml Äthanol versetzt. Die weiteren Schritte wurden analog der Darstellung von 1 durchgeführt, das Rohprodukt aus 600 ml Essigsäure (1 : 1) unter Anwendung von Tierkohle umkristallisiert: 9,9 g leuchtend rote Nadeln, Schmp. 201—202°.

C₁₀H₈O₄S. Ber. C 53,56, H 3,60, S 14,30.

Gef. C 53,34, H 3,80, S 14,11.

2-(α-Carboxy-benzylthio)-5-methoxy-phenylglyoxylsäure (3)

Eine heiße Lösung von 2,3 g 1 und 1,9 g Na₂CO₃ in 20 ml H₂O wurde mit einer eiskalten Lösung von 6,0 g α-Chlor-phenylessigsäure und 2,8 g Na₂CO₃ in 25 ml H₂O versetzt und das Reaktionsgemisch 3 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf 20° wurde klar filtriert, mit 2n-HCl angesäuert, mehrfach ausgeäthert, und die vereinigten Ätherlösungen erschöpfend mit 40proz. KOH ausgeschüttelt. Aus dem stark alkalischen Extrakt kristallisierte im Eisschrank das K-Salz von 3; es wurde abgesaugt und mit verd. HCl in 3 umgewandelt. Das Rohprodukt wurde aus Wasser (Aktivkohle) umkristallisiert: 2,0 g 3 in gelben Nadeln, Zers. ab 178° unter Gasentwicklung.

C₁₇H₁₄O₆S. Ber. C 58,95, H 4,07, S 9,26.

Gef. C 58,84, H 4,21, S 9,41.

2-(α-Carboxy-benzylthio)-4,5-dimethoxy-phenylglyoxylsäure (4)

Eine siedende Lösung von 9,9 g 2 in 100 ml Wasser und 7,1 g Na₂CO₃ wurde mit einer bei 0° bereiteten Lösung von 22,7 g α-Chlor-phenylessigsäure in 150 ml Wasser und 10,6 g Na₂CO₃ versetzt, das Gemisch 3 Min. gekocht, mit Tierkohle behandelt und nach Köhlen auf Raumtemp. filtriert. Aus dem Filtrat fiel beim Ansäuern mit konz. HCl eine gelbe, halbfeste Masse. Nach 24stdg. Stehen bei 0° wurden 14,1 g vollständig verfestigtes, gelbliches Rohprodukt von 4 erhalten.

2-Phenyl-3-acetoxy-5-methoxy-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-2,3-dicarbon-säureanhydrid (5)

11,0 g **3** und 5,5 g AcONa wurden unter Erwärmen in 220 ml Ac₂O gelöst, das Reaktionsgemisch 10 Min. unter Rückfluß erhitzt und anschließend in kaltes Wasser gegossen. Nach Hydrolyse des überschüssigen Ac₂O durch heftiges Rühren fiel das Rohprodukt von **5** aus. Aus AcOH 9,7 g farblose Prismen, Schmp. 155°.

C₁₉H₁₄O₆S. Ber. C 61,61, H 3,81, S 8,66.
Gef. C 61,57, H 3,76, S 8,73.

2-Phenyl-3-acetoxy-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-2,3-dicarbon-säureanhydrid (6)

13,4 g **4** wurden unter häufigem Schütteln langsam mit 14,0 g wasserfr. AcONa und 275 ml Ac₂O erwärmt und dann 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Hydrolyse des überschüssigen Ac₂O durch Behandeln des Reaktionsgemisches mit Wasser wurde eine gelbliche Kristallmasse erhalten. Aus Eisessig 12,7 g derbe, farblose Kristalle von **6**.

2-Phenyl-5-methoxy-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure (7)

Eine Lösung von 8,9 g **5** in 100 ml 2*n*-NaOH wurde 15 Min. zum Sieden erhitzt, anschließend auf 10° abgekühlt und mit konz. HCl angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wurde aus AcOH umkristallisiert: 5,7 g farblose Nadeln, Schmp. 172—174°.

C₁₆H₁₂O₃S. Ber. C 67,59, H 4,25, S 11,28.
Gef. C 67,61, H 4,43, S 11,52.

2-Phenyl-5,6-dimethoxy-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure (8)

11,7 g **6** wurden mit 150 ml 2*n*-NaOH und 50 ml Äthanol 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Es entstand rasch eine klare Lösung, aus der nach Abkühlen durch Zusatz von überschüss. konz. HCl unter Aufschäumen ein voluminöser weißer Niederschlag ausfiel. Aus AcOH 9,1 g **8**, Schmp. 220 bis 221°.

C₁₇H₁₄O₄S. Ber. C 64,95, H 4,49. Gef. C 64,90, H 4,61.

Entschwefelung von 8 zu α-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-hydrozimtsäure (9)

3,5 g **8** wurden in einer Suspension von Raney-Ni (dargestellt aus 50 g Legierung nach *Urushibara*) in 250 ml Äthanol 12 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, der Bodenkörper mit 2*n*-NaOH gewaschen und aus dem Filtrat der Alkohol im Vak. am Wasserbad möglichst weitgehend abdestilliert. Beim Ansäuern mit konz. HCl fiel ein gelbliches, im Eisschrank erstarrendes Öl aus; aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle 1,7 g farblose Nadeln, Schmp. 141°.

9 wurde auch entsprechend den Literaturangaben² hergestellt, wobei ein identisches Produkt vom Schmp. 141° (Lit. 137°) erhalten wurde.

5-Methoxy-thioindoxyl (10)

34,3 g 2-Carboxy-4-hydroxy-phenylthioglykolsäure in 350 ml Methanol wurden unter Schütteln und Kühlen auf —10° in kleinen Anteilen mit über-

schüss. CH_2N_2 -Lösung versetzt. Nach 2stdg. Stehen bei Zimmertemp. und Eindampfen im Vak. wurden 38,2 g hellbraunes Öl erhalten.

27,4 g davon wurden mit einer Lösung von 50 g NaOH in 500 ml luftfr. Wasser unter Durchmischung durch einen N_2 -Strom 10 Min. gekocht. Die klare, braune Lösung wurde unter Luftabschluß rasch auf etwa 60° gekühlt und unter Schütteln und Kühlen mit 100 g konz. H_2SO_4 in 250 ml Wasser versetzt: unter Aufschäumen Abscheidung eines beim Abkühlen allmählich erstarrenden Öles. Das Rohprodukt wurde abgesaugt, mit Eiswasser gut gewaschen und nach dem Trocknen mehrfach mit *n*-Hexan extrahiert. Eindampfen der vereinigten *n*-Hexan-Lösungen gab 12,6 g gelbes, kristallines **10**, nach Umkristallisieren aus *n*-Hexan Schmp. $100\text{--}102^\circ$.

5,6-Dimethoxy-thioindoxyl (**11**)

15,0 g 3,4-Dimethoxy-phenylthioglykolsäure wurden in einer Mischung von 150 g P_2O_5 und 75 ml konz. H_3PO_4 1 Stde. bei $50\text{--}55^\circ$ unter Ausschluß von Feuchtigkeit gerührt und dann das Reaktionsgemisch mit 3 l Eiswasser versetzt. Die dunkle, flockige Fällung wurde nach gutem Waschen mit Wasser mit 250 ml sied. 2*n*-NaOH digeriert, der Extrakt rasch vom Unlöslichen abgesaugt, gekühlt und mit 2*n*-HCl angesäuert. Die rötliche, flockige Fällung wurde nach gründlichem Waschen mit Wasser und scharfem Trocknen aus Xylol umkristallisiert: 8,8 g violettbraune Kristallmasse. Nach 4maligem Umkristallisieren aus Xylol Schmp. $174\text{--}178^\circ$.

2-Phenyl-5-nitro-benzo[b]thiophen (**12**)

Eine Lösung von 14,4 g α -Mercapto-phenylessigsäure und 23,7 g 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd in 440 ml Äthanol wurde mit 23,8 g NaHCO_3 versetzt und 5,5 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach Eindampfen unter vermind. Druck wurde der Rückstand mit 300 ml Wasser digeriert, der ungelöste Rückstand durch Ausäthern entfernt, und die wäßrige Lösung mit konz. HCl angesäuert. Das ausfallende braune Öl wurde ausgeäthert und die Ätherlösung nach Trocknen über CaCl_2 eingedampft. Der glasige Rückstand wurde mit 22 g AcONa und 250 ml Ac_2O langsam erwärmt und anschließend 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Die so erhaltene Lösung wurde in 2 l Wasser gegossen, das überschüss. Ac_2O durch Rühren zersetzt und die ungelöst gebliebenen braunen Flocken 2mal aus AcOH umkristallisiert: 13,0 g **12** in fast farblosen Plättchen, Schmp. $189\text{--}190^\circ$.

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$. Ber. C 65,86, H 3,55, N 5,49, S 12,56.

Gef. C 65,78, H 3,51, N 5,58, S 12,55.

2-Phenyl-3-acetyl-5-nitro-benzo[b]thiophen (**13**)

Eine Suspension von 33,2 g **12** in 500 ml trockenem Nitrobenzol wurde mit 13,3 g Ac_2O und 40,0 g AlCl_3 versetzt, wobei sich allmählich eine homogene, tief rotbraune Lösung bildete. Diese wurde nach 18 Stdn. bei 20° auf Eis und etwas konz. HCl gegossen, die org. Phase abgetrennt und die wäßrige mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 2*n*-NaOH und Wasser gewaschen, das Benzol im Vak. am Wasserbad entfernt und das Nitrobenzol mit Wasserdampf abdestilliert: gelblicher, fester Rückstand. Dieser wurde nach Trocknen in 250 ml siedendem Aceton gelöst, die Lösung von Ungelöstem abdekantiert und nach Einengen auf 100 ml mit 900 ml sied. Methanol verdünnt. Beim Abkühlen bildeten sich zunächst gelbe Nadeln, später begann sich das Gemisch durch Abscheidung weißer Flocken

zu trüben. Daher wurde die Kristallisation unterbrochen, die Kristalle abgesaugt und zweimal aus Methanol umkristallisiert: 13,7 g **13**, gelbe Nadeln, Schmp. 147°.

$C_{16}H_{11}NO_3S$. Ber. C 64,63, H 3,73, S 10,79.
Gef. C 64,85, H 3,54, S 10,87.

2-Phenyl-5-nitro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure (14)

Eine warme Lösung von 3,4 g **13** in 50 ml Dioxan wurde rasch zu einer bei 0° aus 5,5 g Brom und 4,6 g NaOH in 40 ml Wasser bereiteten Hypobromitlösung zutropft, wobei die Temp. unter 10° gehalten wurde: weiße, flockige Fällung, die im Verlauf von 1stdg. Rühren bei 20° in Lösung ging. Die Hauptmenge des Dioxans und das gebildete $CHBr_3$ wurden im Vak. abgedampft, die zurückbleibende wäbr. Lösung mit Aktivkohle filtriert. Aus dem Filtrat fiel beim Ansäuern mit 2*n*-HCl ein weißer, flockig-gelatinöser Niederschlag. Nach Umkristallisieren aus wenig Eisessig 2,4 g **14**, farblose Kristalle, Schmp. 262—263°.

$C_{15}H_9NO_4S$. Ber. C 60,19, H 3,03, N 4,68, S 10,71.
Gef. C 59,98, H 3,12, N 4,58, S 10,67.

2-Phenyl-5-amino-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure (15)

Eine Lösung von 2,3 g **14** in 25 ml konz. NH_3 und 50 ml Wasser wurde unter gutem Rühren rasch mit einer Lösung von 15,0 g $FeSO_4 \cdot 7 H_2O$ in 25 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stde. im siedenden Wasserbad geführt, anschließend heiß abgesaugt, mit heißem Wasser gut nachgewaschen, und das Filtrat mit AcOH angesäuert. Das so erhaltene bräunliche Rohprodukt wurde in wenig heißer 2*n*-NaOH gelöst; bei langsamem Abkühlen kristallisierte das Natriumsalz in farblosen Schuppen aus. Es wurde abgesaugt, mit 2*n*-NaOH gewaschen und ergab durch Ansäuern seiner wäbr. Lösung mit Eisessig 1,7 g **15** als gelbliches Pulver.

Hydrochlorid: Eine sehr verdünnte alkal. Lösung einer kleinen Menge **15** wurde durch rasches Versetzen mit konz. HCl in das Hydrochlorid übergeführt, welches nach kurzem Stehen auskristallisierte. Umkristallisieren aus 1*n*-HCl lieferte schwach gelbliche Nadeln, die sich zwischen etwa 240—260° unter Zersetzung langsam verflüssigten.

$C_{15}H_{11}NO_2S \cdot HCl$. Ber. C 58,92, H 3,96, Cl 11,59, S 10,49.
Gef. C 59,17, H 4,00, Cl 11,50, S 10,60.

2-Phenyl-5-hydroxy-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure (16)

5,1 g **15** wurden unter leichtem Erwärmen zusammen mit 3,0 g Na_2CO_3 in 200 ml Wasser gelöst. Nach Abkühlen auf 20° wurden 1,4 g $NaNO_2$ zugeetzt und die Lösung in 200 ml stark gerührte, auf 5° gekühlte 2*n*- H_2SO_4 einfließen gelassen, wobei das Diazoniumsalz in gelben Flocken ausfiel. Das Gemisch wurde vorsichtig in 2,5 l siedendes Wasser gegossen: Gasentwicklung. Die gelbe Lösung wurde 15 Min. gekocht und mit Aktivkohle heiß filtriert. Aus dem Filtrat kristallisierten rasch 2,6 g feine, schwach rötlichbraune Nadeln. Nach Umkrist. aus wäbr. Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 217—219° (Zers.).

$C_{15}H_{10}O_3S \cdot \frac{1}{2} H_2O$. Ber. C 64,50, H 3,97, S 11,48.
Gef. C 64,34, H 3,88, S 11,37.

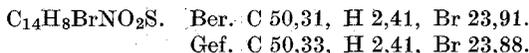
2-Phenyl-5-methoxy-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure (7)

Zu einer Lösung von 1,7 g **16** in 30 ml H₂O und 0,8 g NaOH wurden portionenweise 1,6 g Dimethylsulfat gegeben, das Gemisch 15 Min. kräftig geschüttelt und dann 10 Min. auf 40° erwärmt. Es bildete sich ein flockiger Niederschlag des Methylesters von **7**, der nach Zugabe einer Lösung von 0,5 g NaOH in 5 ml Wasser und 5 ml Äthanol und Kochen unter Rückfluß allmählich wieder in Lösung ging. Die gelbe Lösung wurde heiß filtriert, auf 10° gekühlt und mit 2*n*-HCl angesäuert, wobei rohes **7** ausfiel. Nach Umkrist. aus wäbr. Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle 1,6 g **7**, farblose Schuppen, Schmp. 172—174°.

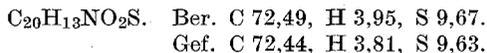
Die so erhaltene Substanz war mit aus **5** gewonnenem **7** identisch.

2-Phenyl-3-brom-5-nitro-benzo[b]thiophen (17)

Ein Gemisch von 1,0 g **12**, 0,75 g NBS und 50 ml AcOH wurde 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Es entstand rasch eine klare Lösung, aus der beim Erkalten nach Einengen 1,2 g gelbe Nadeln von **17** auskristallisierten. Zur Analyse wurde aus Äthanol—Benzol (3 : 1) umkristallisiert, Schmp. 159 bis 161°.

*2,3-Diphenyl-5-nitro-benzo[b]thiophen (18)*

Eine Lösung von 8,4 g α -Mercapto-phenylessigsäure und 15,7 g 2-Chlor-5-nitro-benzophenon in 150 ml Äthanol wurde unter Rühren mit 12,6 g NaHCO₃ 5,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. wurde der zähe Rückstand mit 300 ml warmem Wasser digeriert, die dabei auftretende starke Trübung durch Ausäthern entfernt und die wäbr. Lösung mit konz. HCl angesäuert. Das ausfallende braune Öl wurde in Äther aufgenommen und diese Lösung nach Trocknen über CaCl₂ eingedampft. Das zurückbleibende braune Glas wurde mit 15,0 g wasserfr. Natriumacetat und 150 ml Ac₂O langsam erwärmt und schließlich 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Die so erhaltene fast klare braune Lösung wurde in 2 l Wasser gegossen, das überschüssige Ac₂O unter starkem Rühren allmählich zersetzt und die ungelöst gebliebenen braunen Flocken zweimal aus Eisessig umkristallisiert: 6,4 g **18**; gelbliche Nadeln, Schmp. 200—201°.

*Versuch zur Umsetzung von 18 mit NBS*

3,3 g **18** wurden mit 2,1 g NBS in 75 ml Eisessig in gleicher Weise wie bei der Darstellung von **17** behandelt: tief rotbraune, sich nicht aufhellende Lösung; im Kühler verblieben während der gesamten Reaktionszeit dichte Bromdämpfe. Aus der erkaltenden Lösung kristallisierten 3,1 g gelbliche Nadeln; nach zweimal. Umkrist. aus AcOH Schmp. 198—200°, mit **18** keine Schmp.-Depression.

2-Phenyl-5-methoxy-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N'-methylpiperazid (19)

Das aus 2,9 g **7**, 30 ml SOCl₂ und 60 ml n-Hexan durch 45 Min. Erhitzen unter Rückfluß und Eindampfen der Lösung dargestellte Säurechlorid wurde

in 75 ml absol. Benzol aufgenommen und mit 3,0 g N-Methyl-piperazin in 75 ml absol. Benzol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Filtrieren, Eindampfen des Filtrates und Digerieren des Rückstandes mit warmer 2*n*-HCl ergab allmählich eine klare Lösung, aus der beim Abkühlen langsam das feinpulvrige, weiße *Hydrochlorid* von **19** ausfiel. Dieses Rohprodukt wurde in 30 ml heißem Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt und heiß filtriert. Das Filtrat wurde mit einem Fünftel seines Volumens konz. HCl versetzt, mit Äther überschichtet und kräftig durchgeschüttelt. Das rasch ausfallende *Salz* wurde nach 24 Stdn. bei 0° abgesaugt, mit 2*n*-HCl und Aceton gewaschen und über CaCl₂ getrocknet: 2,3 g weißes Pulver; langsame Zers. ab 250°.

C₂₁H₂₂N₂O₂S · HCl. Ber. C 62,60, H 5,75, Cl 8,80, S 7,96.

Gef. C 62,81, H 5,86, Cl 8,92, S 7,91.

2-Phenyl-5,6-dimethoxy-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N'-methylpiperazid
(20)

1,26 g **8** wurden mit 30 ml SOCl₂ in 40 ml n-Hexan wie bei **19** umgesetzt, der feste Abdampfrückstand in 70 ml sied. absol. Benzol weitgehend gelöst, mit 1,2 g N-Methyl-piperazin in 30 ml absol. Benzol versetzt und das Reaktionsgemisch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde der Bodenkörper abgesaugt, der Eindampfrückstand des Filtrates in Äther aufgenommen, und die Ätherlösung erschöpfend mit 2*n*-HCl extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit 40proz. KOH deutlich alkalisch gemacht. Der ausfallende Niederschlag wurde nach gutem Waschen und Trocknen in wenig heißem Benzol gelöst. Nach Zugabe des doppelten Volumens n-Hexan wurde von einigen Flocken filtriert und das Filtrat mit heißem n-Hexan auf das 10fache verdünnt. Beim Abkühlen schieden sich 0,71 g gelbliche Kristalle ab, nach Umkrist. auf die beschriebene Weise Schmp. 177—178°.

C₂₂H₂₄N₂O₃S. Ber. C 66,64, H 6,10, S 8,07.

Gef. C 66,65, H 6,09, S 7,91.

2-Phenyl-5-methoxy-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)]-äthylester (21)

2,8 g **7** wurden mit 20 ml SOCl₂ in 40 ml n-Hexan wie bei **19** in das Säurechlorid von **7** verwandelt und dieses mit 2,8 g 1-Methyl-4-(2-hydroxy-äthyl)-piperazin in zusammen 75 ml absol. Benzol umgesetzt. Reaktion und Aufarbeitung wie bei **20** ergab eine glasige Rohbase von **21**, die sofort in das *Dimaleinat* übergeführt wurde.

Dimaleinat: aus Äthanol 3,4 g gelbliche Plättchen, Schmp. 181—184°.

C₂₃H₂₆N₂O₃S · 2 C₂H₄O₄. Ber. C 57,93, H 5,33, N 4,36, S 4,99.

Gef. C 58,04, H 5,24, N 4,58, S 5,11.

2-Phenyl-5-methoxy-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)]-propylester (22)

2,8 g **7** wurden wie bei **21** über das Säurechlorid von **7** mit 3,2 g 1-Methyl-4-(3-hydroxypropyl)-piperazin zu 3,8 g glasiger Rohbase von **22** umgesetzt, die sofort in das *Dimaleinat* übergeführt wurde.

Dimaleinat: aus Wasser 4,0 g farblose Kristalle, Schmp. 175—179°.

C₂₄H₂₈N₂O₃S · 2 C₄H₄O₄. Ber. C 58,53, H 5,53, N 4,27, S 4,88.

Gef. C 58,62, H 5,64, N 4,31, S 4,92.

2-Phenyl-5-methoxy-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-(2-morpholino)-äthylester (23)

2,8 g **7** wurden wie bei **21** über das Säurechlorid von **7** mit 3,9 g 2-Morpholino-äthanol zu 3,6 g glasiger Rohbase von **23** umgesetzt, die sofort in das *Maleinat* übergeführt wurde.

Maleinat: aus Wasser 3,2 g farblose Nadeln, Schmp. 162—164°.

$C_{22}H_{23}NO_4S \cdot C_4H_4O_4$. Ber. C 60,81, H 5,30, N 2,73, S 6,24.
Gef. C 60,57, H 5,19, N 2,81, S 6,35.

2-Phenyl-5,6-dimethoxy-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)]-propylester (24)

1,25 g **8** wurden mit 20 ml $SOCl_2$ in 30 ml n-Hexan wie bei **20** über das Säurechlorid von **8** mit 1,3 g 1-Methyl-4-(3-hydroxypropyl)-piperazin zu 0,7 g glasiger Rohbase von **24** umgesetzt, die sofort in das *Dimaleinat* übergeführt wurde.

Dimaleinat: aus Wasser farblose Kristalle, Schmp. 192—194°.

$C_{25}H_{30}N_2O_4S \cdot 2 C_4H_4O_4$. Ber. C 57,71, H 5,58, N 4,08.
Gef. C 57,58, H 5,44, N 4,27.

2-Phenyl-5,6-dimethoxy-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-(2-morpholino)-äthylester (25)

1,25 g **8** wurden wie bei **24** über das Säurechlorid von **8** mit 1,6 g 2-Morpholino-äthanol zu 0,8 g glasiger Rohbase von **25** umgesetzt, die sofort in das *Pikrat* übergeführt wurde.

Pikrat: aus Aceton gelbe Nadeln, Schmp. 214—216°.

$C_{23}H_{25}NO_5S \cdot C_6H_3N_3O_7$. Ber. C 53,05, H 4,30, N 8,53.
Gef. C 52,96, H 4,33, N 8,49.