

Synthese von basisch substituierten 2- bzw. 3-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxiden

Von

F. Sauter und U. Jordis

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

(Eingegangen am 7. August 1974)

*Synthesis of 2- and 3-Phenyl-benzo[*b*]thiophene-1,1-dioxides
with Basic Substituents*

3-Halogeno-2-phenyl-benzo[*b*]thiophene-1,1-dioxide and 2-bromo-3-phenyl-benzo[*b*]thiophene-1,1-dioxide reacted with open-chain and heterocyclic amines to the corresponding title substances.

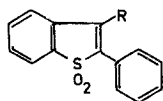
Im Zuge der Arbeiten zur Herstellung basisch substituierter und anellierter Benzo[*b*]thiophene bestand auch die Absicht, 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxide mit basischen Substituenten in 3-Stellung (allgem. Formel **1**) bzw. 3-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxide mit basischen Substituenten in 2-Stellung (allgem. Formel **2**) zugänglich zu machen.

Für den Formeltyp **1** bot sich nach den Untersuchungen über die Reaktivität von bromierten Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxiden¹ die Umsetzung von in 3-Stellung halogensubstituierten 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxiden mit entsprechenden Aminen an, da die dafür benötigten Ausgangsmaterialien relativ leicht sowohl durch Umsetzung von Benzalchlorid mit Schwefel und anschließende Oxidation nach *Voronkov* und *Udre*² als auch aus dem von *Dann*³ hergestellten 3-Brom-2-phenyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid erhältlich sind.

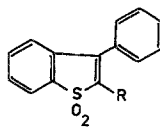
Für den Formeltyp **2** war der analoge Reaktionsweg, nämlich die Umsetzung von in 2-Stellung halogenierten 3-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxiden mit Basen zunächst nicht erfolgversprechend, da in der grundlegenden Arbeit von *Bordwell* und Mitarb.⁴ bei der Reaktion von 2-Brom-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid mit Piperidin der basische Substituent nicht in die 2-Stellung, sondern wegen primärer Addition an die Doppelbindung und anschließender HBr-Abspaltung des Dihydroproduktes in 3-Stellung eintrat.

In eigenen Arbeiten konnte jedoch gezeigt werden, daß das durch Bromierung (*NBS*) und anschließende Oxidation ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$) des aus dem nach *Dann* und Mitarb.⁵ erhältlichen 3-Phenyl-benzo[*b*]thiophen hergestellten 2-Brom-3-phenyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxids dennoch — wenn auch unter energischeren Reaktionsbedingungen — zu den angestrebten Verbindungen der allgem. Formel **2** umgesetzt werden konnte.

Die so erhaltenen Verbindungen der allgem. Formel **1** und **2** sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt:



1



2

Verb.	R	Verb.	R
1 a:	Br (nach Lit. ³)	2 a:	Br
1 b:	NH ₂	2 b:	1-pyrrolidinyl
1 c:	NH(CH ₂) ₂ OH	2 c:	piperidino
1 d:	N(<i>n-Bu</i>) ₂	2 d:	1-perhydroazepinyl
1 e:	1-pyrrolidinyl	2 e:	4-methyl-1-piperazinyl
1 f:	morpholino	2 f:	morpholino
1 g:	piperidino		
1 h:	4-methyl-1-piperazinyl		

Es sei bemerkt, daß das 3-Amino-2-phenyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid sowohl auf Grund seines *IR*-Spektrums als auch seines chemischen Verhaltens eher als das tautomere Iminprodukt aufgefaßt werden muß:

1. Einerseits wurde die intensive Bande bei 1640 cm^{-1} einer C=N-Gruppe zugeordnet, andererseits erlauben die Lagen der Banden der symmetrischen (3340 cm^{-1}) und asymmetrischen (3470 cm^{-1}) N—H-Valenzschwingungen zueinander keine Interpretation als primäres Amin⁶.

2. **1 b** ist überaus hydrolysenempfindlich: schon beim Versuch einer Pikratbildung in wäßr. *EtOH* trat Hydrolyse zu dem von *Cohen* und *Smiles*⁷ schon auf anderem Weg erhaltenen 3-Oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid ein.

Experimenteller Teil

*3-Amino-2-phenyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (1 b)*

5,0 g **1 a** in 50 ml *THF*, 10 ml Dioxan und etwa 40 ml flüss. NH₃ wurden 6 Tage im Einschlußrohr unter gelegentlichem Schwenken aufbewahrt. Nach Verdampfen des NH₃ und Einengen der Lösung 4,5 g **1 b**

(Rohprodukt). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Xylol leuchtend gelbe Kristalle, Schmp. 215—218°.

$C_{14}H_{11}NO_2S$. Ber. C 65,35, H 4,31, N 5,44.
Gef. C 65,20, H 4,34, N 5,42.

3-(β-Hydroxyäthylamino)-2-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (1 c)

10,0 g **1 a** wurden unter langsamem Erwärmen bis 130° in 50 ml Äthanolamin gelöst, 20 Min. bei 130° gerührt und anschließend der Überschuß der Base bis zur beginnenden Kristallisation unter vermindertem Druck abdestilliert. **1 c** wurde zweimal aus Dioxan (Aktivkohle) umkristallisiert: 2,3 g leuchtend gelbe Kristalle, Schmp. 220—222°. Zur Analyse wurde noch dreimal aus Dioxan umkristallisiert: Schmp. 224—225°.

$C_{15}H_{15}NO_3S$. Ber. C 63,77, H 5,01, N 4,64.
Gef. C 63,23, H 5,06, N 4,84.

3-(Di-n-butylamino)-2-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (1 d)

Eine Lösung von 9,0 g **1 a** in 100 ml Dibutylamin wurde mit 0,45 g Cu-Bronze 2 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und aus Cyclohexan/n-Hexan umkristallisiert: 6,8 g **1 d** (Rohprodukt); nach nochmaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan/n-Hexan bzw. aus Cyclohexan/n-Hexan/*EtOH* (Aktivkohle) 4,3 g zitronengelbe Plättchen, Schmp. 110—114,5°.

$C_{22}H_{27}NO_2S$. Ber. C 71,50, H 7,36, N 3,79.
Gef. C 71,59, H 7,39, N 3,84.

2-Phenyl-3-(1-pyrrolidinyl)-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (1 e)

a) Aus **1 a**:

Bei der Zugabe von 30 g Pyrrolidin zu 9,0 g **1 a** trat Erwärmung bis zum Sieden ein. Nach dem Erkalten wurde auf 400 ml Wasser gegossen, abfiltriert und aus $H_2O/EtOH/Dioxan$ umkristallisiert: 8,0 g gelbe Kristalle; nach nochmaligem Umkristallisieren Schmp. 215—217°.

$C_{18}H_{17}NO_2S$. Ber. C 69,43, H 5,50, N 4,50.
Gef. C 69,22, H 5,53, N 4,47.

b) Aus 3-Chlor-2-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid:

0,55 g 3-Chlor-2-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid² wurden mit 0,3 g NaJ in 25 ml Aceton 2 Stdn. und nach Zugabe von 20 ml Pyrrolidin weitere 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach mehrtägigem Stehen fielen 0,5 g **1 e** aus; nach zweimaligem Umkristallisieren (*EtOH/Dioxan*) gelbe Nadeln, Schmp. 216—218° (laut *IR*, *DC* und Mischschmp. mit dem nach a) erhaltenen Produkt identisch).

3-Morpholino-2-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (1 f)

2,0 g **1 a** wurden mit 10 ml Morpholin 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, das Reaktionsgemisch in 100 ml Wasser gegossen, der Niederschlag aus *EtOH/Dioxan* umkristallisiert: 1,7 g gelbe Nadeln, Schmp. 191—195°.

$C_{18}H_{17}NO_3S$. Ber. C 66,03, H 5,23, N 4,28.
Gef. C 65,78, H 5,25, N 4,27.

3-Piperidino-2-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (1 g)

Ansatz: 2,0 g **1 a**, 10 ml Piperidin. Reaktion und Aufarbeitung wie bei **1 f**: 1,4 g gelbe Nadeln, Schmp. 169—171° (*EtOH*).

$C_{19}H_{19}NO_2S$. Ber. C 70,13, H 5,88, N 4,30.
Gef. C 69,92, H 5,84, N 4,29.

3-(4-Methyl-piperazinyl)-2-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (1 h)

Ansatz: 2,3 g **1 a**, 13 ml N-Methyl-piperazin. Reaktion und Aufarbeitung analog **1 f**, jedoch wurde nur 1 Stde. am Wasserbad erwärmt: 1,9 g gelbe Kristalle. Nach zweimaligem Umkristallisieren (*EtOH*; Aktivkohle) Schmp. 193—195°.

$C_{19}H_{20}N_2O_2S$. Ber. C 67,04, H 5,92, N 8,23.
Gef. C 66,87, H 5,93, N 7,99.

2-Brom-3-phenyl-benzo[b]thiophen

Eine Lösung von 110,0 g frisch destill. 3-Phenyl-benzo[b]thiophen (Sdp._{0,04} 150—153°) und 106,0 g *NBS* in 1000 ml *AcOH* wurde 2 Stdn. am Wasserbad und anschließend 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die warme Lösung wurde mit 3 l Wasser versetzt und das ausfallende Öl durch Anreiben zur Kristallisation gebracht: 144,0 g fast farbloses Rohprodukt. Eine kleine Menge wurde durch Umkristallisieren aus *EtOH* bzw. durch Kugelrohrdest. (120° Luftbadtemp., 10⁻³ Torr) gereinigt: farblose Kristalle, Schmp. 72—75°.

$C_{14}H_9BrS$. Ber. C 58,15, H 3,14. Gef. C 58,01, H 3,19.

2-Brom-3-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (2 a)

Zu einer heißen Lösung von 143,0 g 2-Brom-3-phenyl-benzo[b]thiophen in 1000 ml *AcOH* wurden bei 95° 25 ml 30proz. H_2O_2 getropft und die Reaktion durch Zufügen von 30 ml Ac_2O und Erwärmen bis zum Rückfluß in Gang gesetzt. Dann wurden unter lebhaftem Sieden 300 ml und nach 1 Stde. nochmals 200 ml 30proz. H_2O_2 zugetropft. Nach insgesamt 2 Stdn. Erhitzen unter Rückfluß wurde mit 2,5 l Wasser verdünnt, nach Stehen über Nacht das erstarrte Öl abgesaugt und mit Wasser und *MeOH* gewaschen: 143 g fast farblose Kristalle. Eine kleine Menge wurde dreimal aus *EtOH* umkristallisiert: Schmp. 120—123°.

$C_{14}H_9BrO_2S$. Ber. C 52,35, H 2,82. Gef. C 52,50, H 2,88.

3-Phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (2 b)

10,0 g **2 a** wurden in 60 ml Pyrrolidin 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, der Überschuß der Base bis zur beginnenden Kristallisation bei vermindertem Druck abdestilliert und die ausgefallenen gelben Kristalle abgesaugt: Rohausb. 8,8 g. Zur Mikroanalyse wurde dreimal aus Äthanol (Aktivkohle) umkristallisiert: gelbe Kristalle, Schmp. 168—171°.

$C_{18}H_{17}NO_2S$. Ber. C 69,43, H 5,50, N 4,50.
Gef. C 69,50, H 5,58, N 4,36.

3-Phenyl-2-piperidino-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (2 c)

16,0 g **2 a** wurden in 60 g Piperidin 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, der Überschuß der Base unter vermindertem Druck abdestilliert, der

ölige Rückstand mit 50 ml Et_2O versetzt, vom Piperidin · HBr abgesaugt, das Filtrat eingengt und der Rückstand aus 70 ml $MeOH$ umkristallisiert: 9,6 g gelbe Kristalle, Schmp. 151—155°. Nach dreimaligem Umkristallisieren ($EtOH$) gelbe Schuppen, Schmp. 155—158° (nach einer Umwandlung der Kristallstruktur ab 141°).

$C_{19}H_{19}NO_2S$. Ber. C 70,13, H 5,88, N 4,30.

Gef. C 70,22, H 5,92, N 4,20.

2-(1-Perhydroazepinyl)-3-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-diooxid (2 d)

Ansatz: 13,0 g **2 a**, 55 g Perhydroazepin; Reaktion und Aufarbeitung analog **2 c**, Rohausb. 7,5 g, nach Umkristallisieren ($MeOH/EtOH$) gelbe Kristalle, Schmp. 142—143,5°.

$C_{20}H_{21}NO_2S$. Ber. C 70,77, H 6,24, N 4,13.

Gef. C 70,51, H 6,33, N 4,05.

2-(4-Methyl-piperazinyl)-3-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-diooxid (2 e)

2,0 g **2 a** wurden in 8,0 g N-Methyl-piperazin 40 Min. unter Rückfluß erhitzt, nach Erkalten mit 100 ml CH_2Cl_2 verdünnt und mit 300 bzw. 100 ml 1*n*-HCl ausgeschüttelt. Die HCl-Phase wurde mit verdünntem NH_3 alkalisch gemacht, mit NaCl gesättigt und zweimal mit je 100 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde zweimal mit je 100 ml gesätt. NaCl-Lösung gereinigt und nach Trocknung (Na_2SO_4) eingedampft: 0,47 g Rohprodukt, das nach Behandlung mit CH_3OH/Et_2O kristallisierte. Nach Umkristallisieren ($EtOH$) gelbe Kristalle, Schmp. (Zers.) ab 170°.

$C_{19}H_{20}N_2O_2S$. Ber. C 67,04, H 5,92, N 8,23.

Gef. C 67,08, H 6,05, N 8,05.

2-Morpholino-3-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-diooxid (2 f)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **2 c**: 16,0 g **2 a** in 70 g Morpholin 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; Rohausb. 14,3 g, nach Umkristallisieren ($EtOH$ bzw. fünfmal aus $MeOH$) gelbe Stäbchen, Schmp. 147—150° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab 134°).

$C_{18}H_{17}NO_3S$. Ber. C 66,03, H 5,23, N 4,28.

Gef. C 65,87, H 5,28, N 4,15.

3-Oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-1,1-diooxid durch Hydrolyse von **1 b**

0,1 g **1 b** wurde einige Minuten mit einer kalt gesätt. Lösung von Pikrinsäure in 95proz. Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen und Anreiben fielen Kristalle aus, die zweimal aus Äthanol umkristallisiert wurden; Schmp. der farblosen N-freien Verbindung 177—178° (Lit.⁷ 174°) nach einer Veränderung der Kristallstruktur bei etwa 170°.

$C_{14}H_{10}O_3S$. Ber. C 65,10, H 3,90. Gef. C 64,97, H 4,00.

Alle Schmelz- und Zersetzungspunkte sind nach *Kofler* bestimmt (nicht korr.). Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Literatur

- ¹ *F. G. Bordwell* und *C. J. Albigetti*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1558 (1948).
- ² *M. G. Voronkov* und *V. E. Udre*, Khim. Geterotsik. Soedin. **1965**, 683; Chem. Abstr. **64**; 11149b (1966).
- ³ *O. Dann*, Brit. Pat. 871 351 (2. 9. 1957).
- ⁴ *F. G. Bordwell*, *B. B. Lampert* und *W. H. McKellin*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1702 (1949).
- ⁵ *O. Dann* und *M. Kokorudz*, Chem. Ber. **91**, 172 (1958).
- ⁶ *K. Nakanishi*, Infrared Absorption Spectroscopy. San Francisco: Holden Day. 1962.
- ⁷ *A. Cohen* und *S. Smiles*, J. Chem. Soc. **1930**, 406.

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