

Synthese von [1]Benzothieno[2,3—*d*]isoxazol-Derivaten*

Von

F. Sauter und G. Büyük**

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

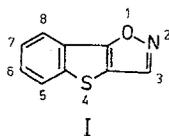
Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 15. November 1973)

*Synthesis of [1]Benzothieno[2,3—*d*]isoxazoles*

Derivatives of [1]benzothieno[2,3—*d*]isoxazole, a new heterocyclic ring system, were synthesized by 1,3-dipolar cyclisations: benzo[*b*]thiophene-1,1-dioxide and its 3-methyl derivative reacted with nitrile oxides and nitrones to the corresponding substituted [1]benzothieno[2,3—*d*]isoxazolines and -isoxazolidines. Hydrogenolysis of the latter cleaved the isoxazolidine ring, yielding the corresponding 2-(α -phenyl-amino-benzyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophene-1,1-dioxides.

Während sich unsere bisherigen Arbeiten über heterocyclisch anellierte Benzo[*b*]thiophene hauptsächlich mit der Anellierung von 6gliedrigen Heterocyclen zu [1]Benzothieno[2,3—*d*]pyrimidinen¹, zu [1]Benzothieno[2,3—*d*]1,2,3-triazinen² und zu Thieno[2,3—*f*]chinolin³ beschäftigt haben, wurden in der vorliegenden Arbeit erstmalig Derivate des neuen heterocyclischen Ringsystems [1]Benzothieno[2,3—*d*]isoxazol (I)

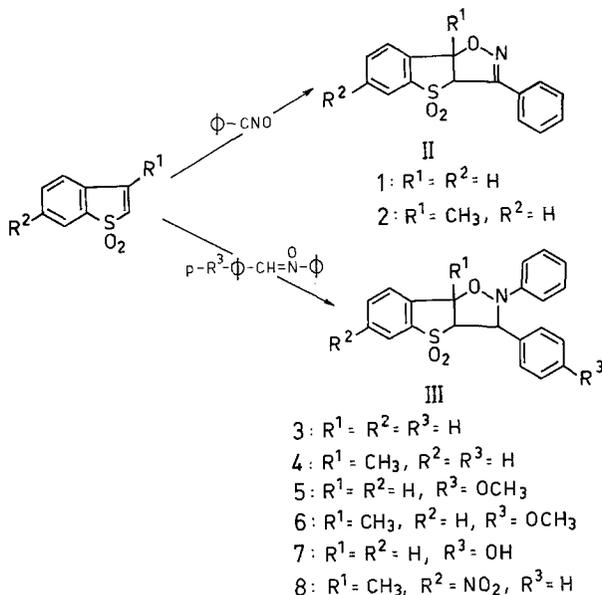


angestrebt. Die Synthese solcher Verbindungen erfolgte in überaus zielführender Weise durch Anwendung der von *Huisgen* und Mitar-

* Herrn Prof. Dr. *E. Hardegger* zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Dr. *G. Büyük* (neue Adresse): Laboratorium für Organische Chemie
ETH Zürich, Universitätsstraße 6/8, CH-8006 Zürich, Schweiz.

beitern in einer Vielzahl von Publikationen an anderen Systemen ausgearbeiteten 1,3-dipolaren Cycloaddition⁴ auf das Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid sowie auf dessen 3-Methyl-Derivat: Umsetzung dieser Ausgangsmaterialien mit Nitriloxiden lieferte die entsprechenden kondensierten Δ^2 -Isoxazoline (II), mit Nitronen die entsprechenden kondensierten Isoxazolidine (III).



Das zur Herstellung der 3-Phenyl-3a,8b-dihydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]isoxazol-4,4-dioxide (allg. Formel II) benötigte Benzonitriloxid wurde nach *Huisgen*⁵ durch HCl-Abspaltung aus Benzhydroxamsäurechlorid⁶ mittels Triäthylamin in einem Äther—Benzol-Gemisch hergestellt und in statu nascendi mit (3-Methyl-)Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid umgesetzt.

Die zur Herstellung der 2,3-Diphenyl-2,3,3a,8b-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]isoxazol-4,4-dioxide (allg. Formel III) benötigten (gegebenenfalls p-substituierten) α ,N-Diphenylnitronen wurden nach *Wheeler* und Mitarb.⁷ durch Umsetzen von Phenylhydroxylamin mit (gegef. p-substituiertem) Benzaldehyd dargestellt; daraus erhielten wir durch vielstündiges Erhitzen mit einem Überschuß an (3-Methyl-)benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid in Toluol die Verbindungen III.

Die Anellierungsrichtung konnte für beide Cyclisierungsarten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit schon aus analogen bekannten Reaktionen erschlossen werden, bei welchen, wie z. B. bei den 2,3,5-Triphenyl-isoxazolidinen, ein eindeutiger Strukturbeweis durch Abbau vorliegt⁸.

Hydrogenolysen von Verbindungen der allgemeinen Formel III (3, 4, 6) mit 10proz. Pd auf Aktivkohle ergaben zwar Spaltung des Isoxazolidin-Ringes, aber trotz Anwendung von H₂-Drucken bis 50 Atm.

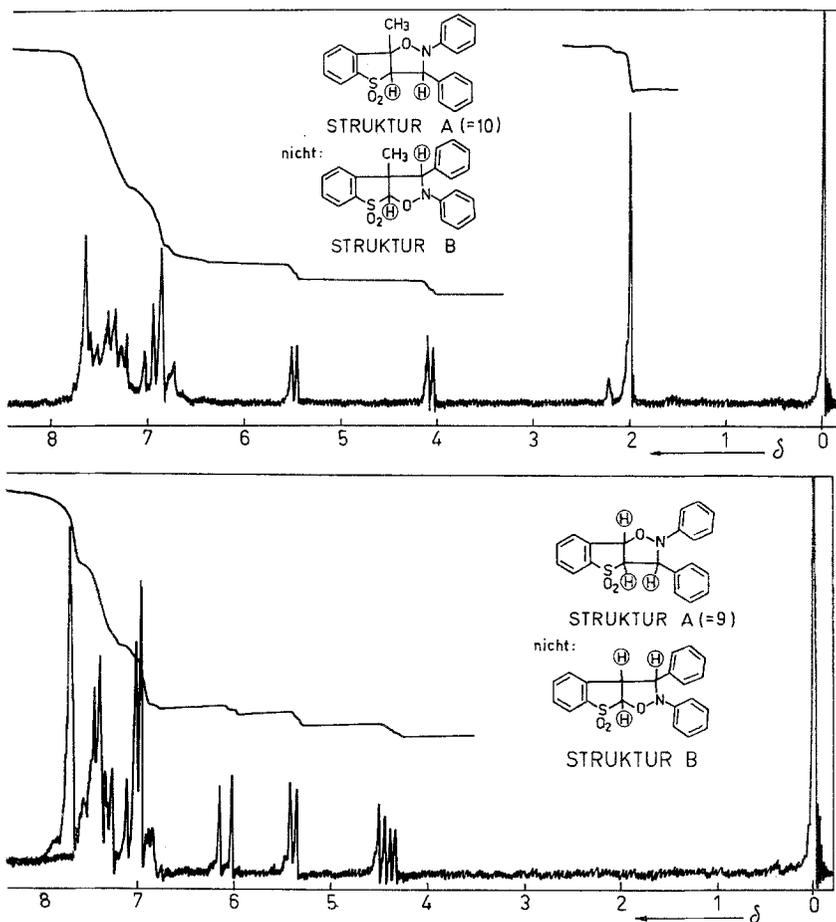
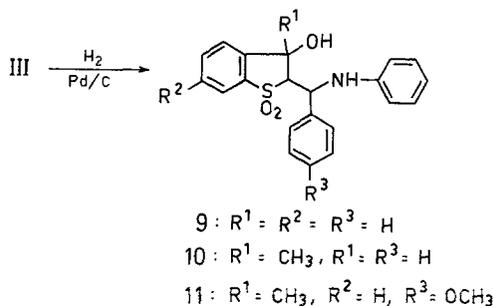


Abb. 1. NMR-Spektrum von **10** (oben) und **9** (unten)

keine Abhydrierung von Anilin, wie dies auf Grund eines von *Huisgen* und Mitarb.⁸ beschriebenen analogen Reaktionsverlaufes denkbar gewesen wäre.

Dehydratisierung von **9** lieferte zwar ein einheitliches definiertes Produkt (**12**), erlaubte aber keine endgültige Strukturzuordnung, da das NMR-Spektrum von **12** keinen eindeutigen Vergleich mit den 2- bzw. 3ständigen Protonen von 3-Methyl- bzw. 2-Methyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid gestattete.

Eine klare Aussage brachten dagegen die NMR-Spektren von **9** und **10**: Das *AB*-System im Spektrum von **10** spricht für das Vorliegen der Struktur A und nicht der Struktur B; das Spektrum von **9** gestattet

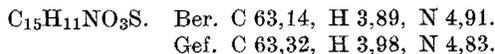


eine gleichartige Interpretation. Daher konnten die vorliegenden Verbindungen nur als [1]Benzothieno[2,3-*d*]isoxazole, nicht als [1]Benzothieno[3,2-*d*]isoxazole angesprochen werden.

Experimenteller Teil

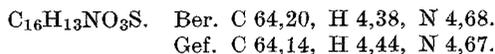
3-Phenyl-3*a*,8*b*-dihydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]isoxazol-4,4-dioxid (**1**)

Eine Lösung von 16,6 g Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid und 15,5 g Benzhydroxamsäurechlorid in einem Gemisch von 1,3 l Äther und 250 ml Benzol wurde unter Rühren tropfenweise bei Raumtemp. mit 50 ml *Et*₃N versetzt. Nach Abfiltrieren des *Et*₃N · HCl wurde eingedampft und das zurückbleibende braune Öl mit etwas Petroläther zur Kristallisation gebracht (28,0 g). Nach Umkristallisieren aus *Et*OH (Aktivkohle) farbl. Nadeln, Schmp. 175—176°.



8*b*-Methyl-3-phenyl-3*a*,8*b*-dihydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]isoxazol-4,4-dioxid (**2**)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **1** (Ansatz: 18,0 g 3-Methylbenzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid; alles andere gleich). Rohausb. 25,2 g. Farbl. Nadeln (*Et*OH, Aktivkohle), Zers. ab 165°.



2,3-Diphenyl-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]isoxazol-4,4-dioxid (**3**)

Eine Lösung von 10,0 g Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid und 5,91 g α, N-Diphenyl-nitron in 350 ml Toluol wurde 22 Stdn. unter Rückfluß erhitzt.

Dann wurde unter vermind. Druck eingedampft und der Rückstand aus *EtOH* (Aktivkohle) umkristallisiert: 8,8 g **3**, farbl. Kristalle, Schmp. 162—164°.

$C_{21}H_{17}NO_3S$. Ber. C 69,40, H 4,71, N 3,85.
Gef. C 69,46, H 4,74, N 3,77.

8b-Methyl-2,3-diphenyl-2,3,3a,8b-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]-isoxazol-4,4-dioxid (4)

Wie bei **3** (aus 10,8 g 3-Methyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid); aus *MeOH* (Aktivkohle) 8,6 g **4**, watteartige, feine, farbl. Kristalle, Schmp. 152—154°.

$C_{22}H_{19}NO_3S$. Ber. C 70,00, H 5,07, N 3,71.
Gef. C 69,87, H 5,14, N 3,72.

3-(p-Methoxyphenyl)-2-phenyl-2,3,3a,8b-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]isoxazol-4,4-dioxid (5)

Wie bei **3** [aus 9,0 g α -(*p*-Methoxyphenyl)-*N*-phenyl-nitron, 500 ml Toluol, 16 Stdn. Rückfluß]; aus *EtOH* (Aktivkohle) 12,6 g **5**, watteartig verfilzte farbl. Nadeln, Schmp. 165—166°.

3-(p-Methoxyphenyl)-8b-methyl-2-phenyl-2,3,3a,8b-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]isoxazol-4,4-dioxid (6)

18,0 g 3-Methyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid und 16,0 g α -(*p*-Methoxyphenyl)-*N*-phenyl-nitron in 700 ml Toluol, 22 Stdn. Rückfluß. Eindampfrückstand aus *EtOH* umkristallisiert: 21,4 g **6**, farbl. Kristalle, Schmp. 128—131°.

$C_{23}H_{21}NO_4S$. Ber. C 67,79, H 5,19, N 3,44.
Gef. C 67,75, H 5,15, N 3,23.

3-(p-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-2,3,3a,8b-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]isoxazol-4,4-dioxid (7)

8,3 g Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid und 6,4 g α -(*p*-Hydroxyphenyl)-*N*-phenyl-nitron in 500 ml Toluol, 20 Stdn. Rückfluß. Eindampfrückstand aus *MeOH* umkristallisiert: 7,5 g **7**, gelbe Kristalle, Schmp. 205°.

$C_{21}H_{17}NO_4S$. Ber. C 66,48, H 4,52, N 3,69.
Gef. C 66,57, H 4,53, N 3,51.

8b-Methyl-6-nitro-2,3-diphenyl-2,3,3a,8b-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]isoxazol-4,4-dioxid (8)

5,0 g 3-Methyl-6-nitro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid und 4,0 g α , *N*-Diphenyl-nitron in 300 ml Toluol, 24 Stdn. Rückfluß. Eindampfrückstand aus *EtOH* umkristallisiert: 6,1 g **8**, orange Kristalle, Schmp. 202—204°.

$C_{22}H_{18}N_2O_5S$. Ber. C 62,55, H 4,29, N 6,63.
Gef. C 62,94, H 4,30, N 6,57.

*3-Hydroxy-2-(α -phenylaminobenzyl)-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (9)*

Eine Lösung von 6,4 g **3** in 200 ml *MeOH* + 400 ml Dioxan wurde nach Zusatz von etwas 10proz. Pd-Aktivkohle 5 Stdn. bei 50 Atm. H_2

bei Raumtemp. gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde eingedampft und der Rückstand aus *EtOH* umkristallisiert: 4,7 g **9**, farbl. Kristalle, Schmp. 204—205° (Änderung der Kristallstruktur ab etwa 180°).

3-Hydroxy-3-methyl-2-(α -phenylaminobenzyl)-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (10)

Wie bei **9**, aus 7,0 g **4** in 600 ml *MeOH* + 200 ml Dioxan; 5 Stdn. Hydrierung. Das ausgefallene Rohprodukt wurde mit dem Katalysator abgesaugt, in heißem Dioxan gelöst und das beim Erkalten ausfallende **10** nochmals aus Dioxan umkristallisiert: 6,1 g farbl. Kristalle, Schmp. 298—299°.

$C_{22}H_{21}NO_3S$. Ber. C 69,63, H 5,58, N 3,69.
Gef. C 69,57, H 5,54, N 3,66.

*3-Hydroxy-3-methyl-2-[(α -phenylamino-*p*-methoxy)-benzyl]-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (11)*

Wie bei **9**, aus 9,0 g **6** in 300 ml *MeOH* + 600 ml Dioxan; 5 Stdn. Hydrierung. 7,7 g **11**, farbl. Kristalle (Benzol), Schmp. 245° (Änderung der Kristallstruktur ab etwa 225°).

$C_{23}H_{23}NO_4S$. Ber. C 67,46, H 5,66, N 3,42.
Gef. C 67,39, H 5,63, N 3,36.

2-(α -Phenylaminobenzyl)-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (12)

0,3 g **9** wurden in 2 ml konz. Schwefelsäure gelöst und 15 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Danach wurde die Lösung in etwa 50 ml Wasser gegossen, mit Na_2CO_3 neutralisiert, der abgeschiedene Feststoff in CH_2Cl_2 aufgenommen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 0,25 g **12**. Nach Umkristallisieren aus Äthanol farbl. Kristalle, Schmp. 173—176°.

$C_{21}H_{17}NO_2S$. Ber. C 72,60, H 4,93, N 4,03.
Gef. C 72,72, H 5,01, N 3,92.

Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt. Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Die NMR-Spektren wurden mittels eines NMR-Spektrometers Perkin-Elmer R 12 A aufgenommen.

Literatur

- ¹ *F. Sauter*, Mh. Chem. **99**, 1507, 2100 (1968); **101**, 535 (1970); *F. Sauter* und *W. Deinhammer*, Mh. Chem. **104**, 1593 (1973).
- ² *F. Sauter* und *W. Deinhammer*, Mh. Chem. **104**, 1586 (1973).
- ³ *F. Sauter*, Mh. Chem. **99**, 1591 (1968).
- ⁴ Allgem. Übersicht: *R. Huisgen*, Angew. Chem. **75**, 604 (1963).

⁵ *R. Huisgen* und *W. Mack*, *Tetrahedron Letters* **1961**, 583; *R. Huisgen*, *W. Mack* und *E. Anneser*, *Tetrahedron Letters* **1961**, 587.

⁶ Hergestellt nach *H. Wieland* und *L. Semper*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **39**, 2522 (1906).

⁷ *O. H. Wheeler* und *P. H. Gore*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3363 (1956).

⁸ *R. Grashey*, *R. Huisgen* und *H. Leitermann*, *Tetrahedron Letters* **1960**, Nr. 12, 9.

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