

UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE DES SCHWEFELISOSTEREN PSILOCINS UND EINIGER 4-HYDROXYBENZO(b)THIOPHENDERIVATE¹

R. NEIDLEIN† und C. GEHRINGER

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universitäten Karlsruhe (TH) und Heidelberg, Germany

(Received in Germany 3 November 1976; Received in the UK for publication 11 July 1977)

Zusammenfassung—Die Synthese des Thiapsilocins (13) bzw. 13a wird beschrieben, ausgehend von 2-Hydroxyacetophenon (1) über die Zwischenstufen 2–12, deren spektroskopische Eigenschaften angegeben werden; weitere Untersuchungen über die Benzo(b)thiophenderivate 14, 16 schliessen sich an, die Verbindungen 15a, 15b, 17, 18, 19, 20, 21 werden synthetisiert.

Abstract—The synthesis of thiapsilocin (13) and/or 13a from 2-hydroxyacetophenone (1) via 2–12 and the spectroscopic properties of these new compounds have been recorded; the other research about the benzo(b)thiophenederivatives 14, 16 follow, the molecules 15a, 15b, 17, 18, 19, 20, 21 have been synthesized.

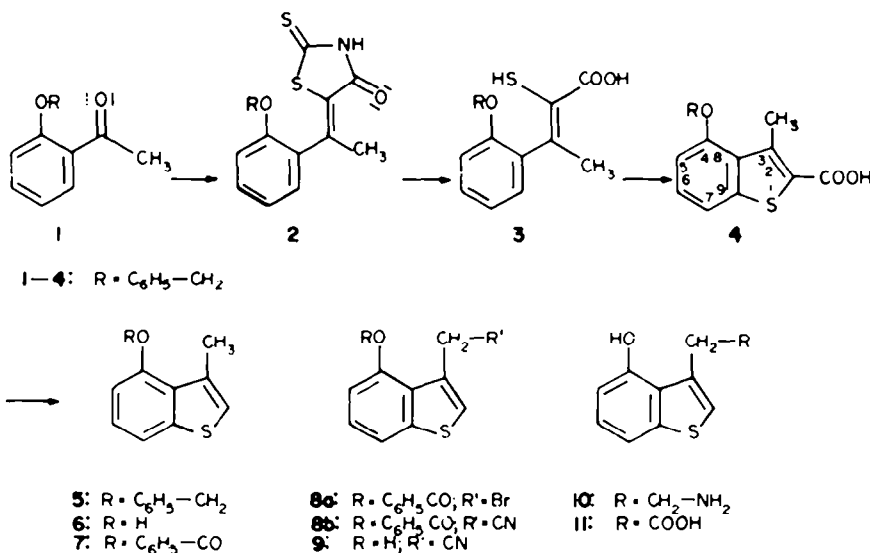
Hofmann und Mitarbeiter² isolierten und synthetisierten Psilocin sowie Psilocybin und berichteten auch über deren pharmakologische Wirkungen. Einige schwefelhaltige Indolderivate waren bereits bekannt^{3,4} und unser Interesse richtete sich auf die Synthese des Thiapsilocins sowie Thiapsilocybins.

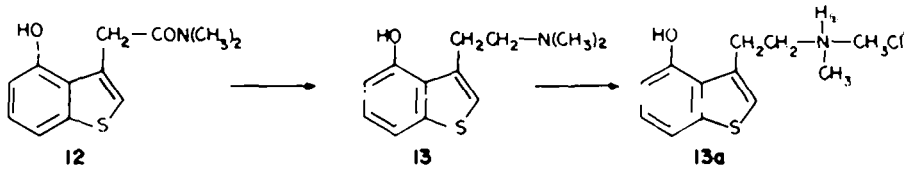
2-Hydroxyacetophenon wurde in der üblichen Weise zum 2-Benzyl-oxyacetophenon (1) umgesetzt; dieses reagierte mit 4-Oxo-thiazolidin-2 in Benzol bei Gegenwart von Ammoniumacetat/Eisessig glatt unter Bildung von 5-[α -Methyl-2'-(benzyloxy)benzyliden]-rhodanin (2), welches durch alkalische Hydrolyse in β -(2'-benzyloxyphenyl)- β -methyl-merkthioacrylsäure (3) überführt werden konnte.

Die Cyclisierung von 3 zum Benzo(b)thiophenderivat 4 gelang durch Umsetzung mit Chlor in Tetrachlorkohlenstoff; um Nebenreaktionen zu vermeiden, müssen äqui-

molare Mengen von 3 mit Chlor eingesetzt werden. Die sich daran anschliessende Decarboxylierung von 4 wurde durch Erhitzen in tertiären Basen vorgenommen; Chinolin erwies sich trotz geringerer Basizität gegenüber Pyridin und Dimethylanilin als die geeignetere Verbindung. Die höchsten Ausbeuten an 5 wurden in Chinolin mit Kupferpulver als Katalysator bei 190–200°C erreicht. Versuche, 5 mit Hilfe von 48proz. Bromwasserstoffsäurelösung nach Meerwein⁵ zu entbenzylieren, verliefen negativ. Eine schonendere Methode⁶ zur Entbenzylierung von Phenylbenzyläthern besteht in der Anwendung von Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur; es trat bei dieser Temperatur jedoch keine Reaktion ein. Wurde die Reaktionslösung auf 40°C erhitzt, so entstand weder entbenzyliertes Produkt noch Ausgangssubstanz; dieses Verhalten liess auf die Instabilität der Verbindung gegenüber Säuren schliessen. Wurde hingegen 5 mit Lithiumphenylphosphid in wasserfreiem Tetrahydrofuran behandelt, so konnte unter Ausschluss von Luftsauerstoff sowie Luftfeuchtigkeit in 65proz. Ausbeute 6 erhalten werden, welches mit Ben-

†Herrn Professor Dr. Dr.h.c. mult. Georg Wittig, dem Schöpfer der Organischen Anionchemie und der Ylidchemie, mit herzlichsten Wünschen zum 80. Geburtstag gewidmet.





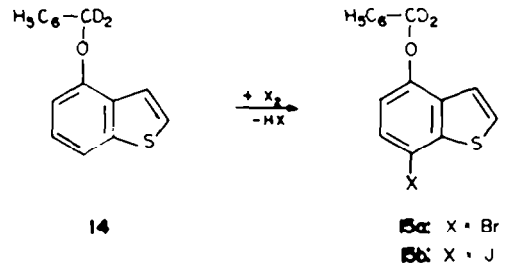
zoylchlorid in Gegenwart von Pyridin in 4-Benzoyloxy-3-methylbenzo(b)thiophen (7) übergeführt werden konnte. Die Reaktion von 7 mit frisch umkristallisiertem N-Bromsuccinimid in Gegenwart von Aza-bis-isobutyronitril oder Benzoylperoxid als Katalysatoren in wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff unter gleichzeitiger Bestrahlung ergab schliesslich 3-Brommethyl-4-Benzoyloxybenzo(b)thiophen (8a).

Mit Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel^{11,12} konnte 8a mit der doppelmolaren Menge Natriumcyanid bei Raumtemperatur in guter Ausbeute zum Nitril 8b umgesetzt werden; die Reaktionslösung war basisch genug, um gleichzeitig bei genügend langer Reaktionszeit den Ester zu 9 zu verseifen. Die Reduktion von 9 bzw. 8b mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether führte zum 4-Hydroxy-3-(β -aminoethyl)benzo(b)thiophen (10). Die Ausbeute von 10 war dann wesentlich höher, wenn als gemischtes Hydrid äquimolare Mengen Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid als Reduktionsmittel eingesetzt wurde. Eine direkte Methylierung der Aminogruppe nach Eschweiler-Clark zum Dimethylaminderivat gelang hingegen nicht, sodass der Weg über die Carbonsäure 11 und das entsprechende Säurechlorid gewählt werden musste. Hierzu wurde 9 durch saure Hydrolyse in die Carbonsäure 11 überführt, welche dann über das Säurechlorid durch weitere Behandlung mit Dimethylamin in das 4-Hydroxy-N,N-dimethyl-3-benzo(b)thienylacetamid (12) umgewandelt werden konnte. Die Reduktion von 12 mit Lithiumaluminiumhydrid in wasserfreiem Tetrahydrofuran führte zum Thiapilocin 13.

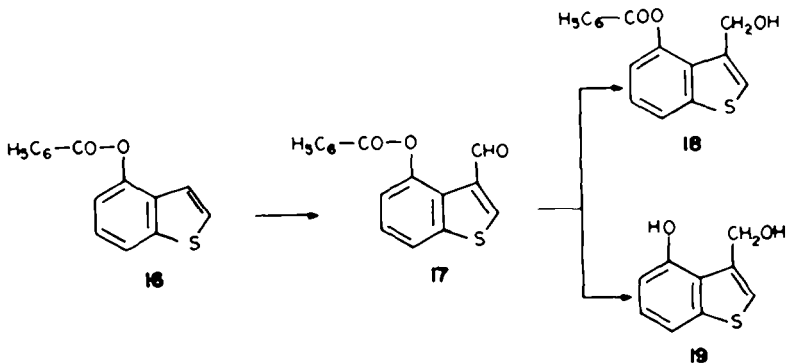
Das ¹H-NMR-Spektrum von 13 zeigte bei $\delta = 2.33$ ein Singulett der 6 Protonen der beiden CH₃-Gruppen, bei $\delta = 2.55$ –2.92 und $\delta = 3.07$ –3.3 jeweils ein Multiplett von je zwei Protonen der Ethylgruppe. Obwohl H⁵, H⁶ und H⁷ ein ABX-System bilden, wurde vorzugsweise eine Interpretation nach der Näherungsmethode erster Ordnung unternommen. Die Signale für H⁵ sind bei $\delta = 6.7$ als Dublett eines Dubletts, für H⁶ bei $\delta = 7.04$ als Dublett, für H⁷ als Dublett eines Dubletts bei $\delta = 7.32$. Die Kopplungskonstanten betragen $J_{6,5} = 7$ Hz, $J_{7,5} = 1.8$ Hz, $J_{6,7} = 7.8$ Hz und $J_{2,6} = 0.4$ Hz. Das IR-Spektrum der Base 13 enthält keine klare OH-Bande, vielmehr ist eine breite

Ammoniumbande bei 2300–2700 cm⁻¹ ausgebildet—ähnlich wie dies auch im IR-Spektrum des Psilocins² selbst der Fall ist.

Im Zusammenhang mit der Synthese des Thiapilocins wurde auch das Reaktionsverhalten des Benzylethers des 4-Hydroxybenzo(b)thiophens gegenüber Halogenen geprüft und die Strukturen der entstandenen Reaktionsprodukte ¹H-NMR-spektroskopisch geklärt:



Die Verbindung 14 liess sich glatt in 7-Stellung halogenieren, nämlich durch Bromierung von 14 entstand 15a, die Jodierung von 14 ergab 15b. Ghaisas¹ erhielt durch Einwirkung von N-Methylformanilid und Phosphorylchlorid auf Benzo(b)thiophen in 9 proz. Ausbeute Benzo(b)thiophen-3-aldehyd; nach der Methode von Rieche^{6,7} konnten wir aus 4-Benzoyloxybenzo(b)thiophen (16) mit Dichlormethylbutylether und Titan(IV)chlorid in Methylenechlorid als Lösungsmittel den 4-Benzoyloxybenzo(b)thiophen-3-aldehyd (17) darstellen. Da hier ebenfalls durch Überlappung der Resonanzen der Protonen des Phenylrestes die Struktur ¹H-NMR-spektroskopisch nicht entschieden werden konnte und eine Verseifung des Esters wegen der Aldehydfunktion nicht in Betracht kommen konnte, wurde 4-Benzoyloxybenzo(b)thiophen-3-aldehyd (17) zu 18 bzw. 19 reduziert. Dem ¹H-NMR-Spektrum von 17 war zu entnehmen, dass das Signal von H¹ eine *ortho*- und *meta*-Kopplung zeigte und somit C-6 sowie C-7 Wasserstoffatome tragen. Zur Klärung der Frage, ob die Aldehydgruppe an C-2 oder C-3 gebunden war, wurde der aus 4-(Pentadeuterobenzoyloxy)benzo(b)thiophen (20) durch Formylierung zugängliche Aldehyd—nämlich 4-(Pentadeuterobenzoyloxy)benzo(b)thiophen-3-aldehyd



(21)—¹H-NMR-spektroskopisch untersucht; das Signal von 2-H in 21 ist infolge Anisotropieeffekt der an C-3 gebundenen Aldehydgruppe um 1.36 ppm nach tieferem Feld verschoben.

EXPERIMENTELLER TEIL

Schmelzpunkte sind nicht korrigiert, Lindström-Gerät. IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gerät 325.—¹H-NMR-Spektren: Varian A 60-A und "Minimar" der Fa. Jeol, Tokio.—Massenspektren: Varian MAT 311.—Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Fa. I. Beetz, Kronach/Oberfranken und automatisch arbeitender C, H, N-Analysator der Fa. Heraeus, Hanau, des Pharmazeutisch-Chemischen Instituts.

2-Benzoyloxyacetophenon (1). Zu einer aus 35 g (1.5 Mol) Natrium und 1700 ml wasserfreiem Ethanol hergestellten, kalten Natriumethylatlösung werden 204 g (1.5 Mol) 2-Hydroxyacetophenon gegeben, anschließend 190 g (1.5 Mol) Benzylchlorid langsam zugegeben und die Reaktionsmischung 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Ethanol wird abdestilliert, der erhaltene Rückstand mit 1000 ml 5proz. Natronlauge versetzt und diese Lösung mit 1.5 Liter Ether in kleineren Portionen extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Ethers der Rückstand destilliert. Sdp. 165°C (0.1 Torr). Farblose Kristalle (aus Ligroin). Schmp. 44–46°C; Ausbeute 300 g (91%). IR (KBr): C=O 1670 cm⁻¹. C₁₅H₁₄O₂ (226.26) Ber.: C, 79.65; H, 6.23; Gef.: C, 79.96; H, 6.34%.

5-[α-Methyl-2'-(benzyloxy)benzyliden]rhodanin (2). 201 g (1.5 Mol) Rhodanin werden zu einem Gemisch aus 15 g Ammoniumacetat, 45 ml Essigsäure (99proz.) in 1500 ml Benzol gegeben, kurz aufgekocht, der Reaktionslösung anschließend 339 g (1.5 Mol) 1 zugegeben und an einem Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach 3 h werden ca. 700 ml Benzol abdestilliert, dann das Gemisch 1 h weiter unter Rückfluss erhitzt. Nach Einengen der Lösung auf ca. 400 ml und Erkalten werden gelbe Kristalle erhalten. Schmp. 163–165°C (aus Ethanol); Ausbeute 470 g (92%). IR (KBr): 1710 (C=O), 3380 cm⁻¹ (NH). C₁₈H₁₇N₂O₂S₂ (341.44) Ber.: C, 63.30; H, 4.40; S, 18.78; Gef.: C, 63.37; H, 4.38; S, 18.29%.

β-(2'-Benzoyloxyphenyl)-β-methyl-α-merktaoacrylsäure (3). 17.1 g (0.05 Mol) 2 werden in 250 g Natronlauge (10proz.) 1 h unter Rühren auf dem Wasserbad erwärmt, die Lösung auf ca. 0°C abgekühlt und diese anschließend in 200 ml einer eisgekühlten, mit Natriumchlorid gesättigten 6 N HCl eingerührt. Das gelbe Rohprodukt wird abfiltriert und im Exsikkator getrocknet; weisse Nadeln. Schmp. 114–115°C (aus Ethanol); Ausbeute 12.7 g (85%). IR (KBr): 1680 (C=O), 2580 cm⁻¹ (SH). C₁₁H₁₀O₂S (200.20) Ber.: C, 67.97; H, 5.35; S, 10.65; Gef.: C, 67.70; H, 5.25; S, 10.31%.

4-Benzoyloxy-3-methylbenzo(b)thiophen-2-carbonsäure (4). Zu einer Lösung von 15 g (0.05 Mol) 3 in 100 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff werden unter Rühren langsam 3.6 g (0.05 Mol) Chlorgas—gelöst in 125 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff—getropft, worauf sich die Lösung tieforange verfärbt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 199–201°C; Ausbeute 13.1 g (88%). IR (KBr): 1670 cm⁻¹ (C=O). C₁₇H₁₄O₃S (298.34) Ber.: C, 68.45; H, 4.73; S, 10.74; Gef.: C, 68.38; H, 4.90; S, 10.71%.

4-Benzyl-oxo-3-methylbenzo(b)thiophen (5). Eine Lösung von 10 g (0.03 Mol) 4 in 50 ml Chinolin wird nach Zusatz von ca. 5 g Kupferpulver unter Rühren langsam auf 190°C erhitzt und anschließend solange (ca. 10 h) weitererhitzt, bis kein entweichendes Kohlendioxid mehr nachgewiesen werden kann. Es werden dann ca. 40 ml Chinolin bei 80°C (0.4 Torr) abdestilliert, der Rückstand in 200 ml Ether aufgenommen, vom Kupferpulver abfiltriert, das mehrfach mit Ether nachgewaschen wird. Die etherische Lösung wird wiederholt mit kleinen Portionen 6 N HCl ausgeschüttelt, nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat der Ether entfernt und der Rückstand destilliert; Sdp. 130°C (0.02 Torr). Gelbe Kristalle. Schmp. 42–44°C (aus Petrolether); Ausbeute 5 g (59%). ¹H-NMR (CD₃CN): δ = 2.6 ppm (d, 3-CH₃, J_{2,3-CH} = 1 Hz), 5.17 (s, -CH₂-), 6.83–7.3 (m,

H²), 6.79 (d von d, H¹, J_{5,6} = 8 Hz, J₇ = 1.8 Hz), 7.35–7.65 (m, H⁴). C₁₆H₁₄OS (254.34) Ber.: C, 75.60; H, 5.54; S, 12.60; Gef.: C, 75.80; H, 5.60; S, 12.80%.

4-Hydroxy-3-methylbenzo(b)thiophen (6). Zu einer im Eisbad auf ca. 0°C gekühlten Lösung von 2 g (11 mmol) Diphenylphosphin in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter N₂-Atmosphäre 3.5 g (11 mmol) n-Butyl-Lithium (20proz. in n-Hexan) getropft. Dazu wird eine Lösung von 2.8 g (11 mmol) 5 in wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfenweise gegeben, die Reaktionsmischung 6 h unter Rückfluss erhitzt, anschließend das Tetrahydrofuran i. Vak. entfernt, der Rückstand eisgekühlt, mit 10 ml Ether und 5 ml Wasser versetzt, 0.5 h gerührt. Nach Zusatz von 15 ml 20proz. Natronlauge wird dreimal mit 20 ml Ether ausgeschüttelt, unter Kühlung mit 6 N HCl angesäuert, dann wieder fünfmal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird der Ether entfernt, der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert oder über Al₂O₃ "neutral" chromatographisch gereinigt (Säule 15 mm, Elutionsmittel Ether). Schmp. 99°C; Ausbeute 1.25 g (70%). IR (KBr): 3280 cm⁻¹ (OH). ¹H-NMR (CD₃CN): δ = 2.6 ppm (d, 3-CH₃), 6.95 (m, H², J_{2,3-CH} = 1.2 Hz, J_{5,6} = 0.5 Hz), 6.74 (d von d, H¹, J_{5,6} = 7.5 Hz, J₇ = 1.6 Hz), 7.15 (t, H⁴, J₇ = 7.8 Hz), 7.38 (d von d, H³).

4-Benzoyloxy-3-methylbenzo(b)thiophen (7). 16.4 g (0.1 Mol) 6—gelöst in 30 ml frisch destilliertem Pyridin—werden zusammen mit 15.5 g (0.11 Mol) Benzoylchlorid 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten wird das Reaktionsgemisch in verdünnte Salzsäure unter Kühlung eingegossen, der ausgefallene Ester abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert; farblose Kristalle. Schmp. 123–124°C; Ausbeute 20 g (75%). IR (KBr): 1730 cm⁻¹ (C=O). C₁₈H₁₂O₂S (268.33) Ber.: C, 71.64; H, 4.48; S, 11.94; Gef.: C, 71.39; H, 4.50; S, 11.71%.

4-Benzoyloxy-3-brommethylbenzo(b)thiophen (8a). Eine Lösung von 6.7 g (25 mmol) 7 und 0.02 g Benzoylperoxid in 200 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff werden langsam unter Rückfluss erhitzt, die Lösung mit einer 500 Watt-Photolampe bestrahlt und in kleinen Mengen 5.6 g (28 mmol) N-Bromsuccinimid zugegeben; nach 1 h ist die Reaktion beendet. Man lässt die Lösung abkühlen, das Succinimid wird abfiltriert und Tetrachlorkohlenstoff i. Vak. entfernt. Der gelbliche Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert; farblose Nadeln vom Schmp. 140–141°C; Ausbeute 6.7 g (80%). IR (KBr): 1740 cm⁻¹ (C=O). C₁₆H₁₁BrO₂S (347.22) Ber.: C, 55.33; H, 3.17; Br, 23.05; S, 9.22; Gef.: C, 55.17; H, 3.20; Br, 23.01; S, 9.04%.

4-Benzoyloxy-3-cyanomethylbenzo(b)thiophen (8b). 0.2 g (0.56 mmol) 8a, 0.03 g (0.6 mmol) Natriumcyanid sowie eine Spur Natriumjodid werden in 10 ml Aceton 20 h unter Rückfluss erhitzt; nach dem Kühlen im Eisbad wird filtriert, mit Aceton nachgewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Schmp. 128–129°C (aus CCl₄); Ausbeute 0.1 g (60%). IR (KBr): 1730 cm⁻¹ (C=O), 2240 (C≡N). C₁₇H₁₁NO₂S (293.33) Ber.: C, 69.60; H, 3.77; N, 4.77; S, 10.93; Gef.: C, 69.66; H, 3.70; N, 4.81; S, 10.93%.

4-Hydroxy-3-cyanomethylbenzo(b)thiophen (9). Zu einer Suspension von 0.4 g (8 mmol) fein pulverisiertem Natriumcyanid—zuvor mehrere h i. Vak. bei 100°C getrocknet—in 10 ml Dimethylsulfoxid wird unter Rühren eine Lösung von 1.4 g (4 mmol) 8a in 12.5 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid langsam getropft; die Reaktionsmischung färbt sich hierbei dunkel. Nach 12 stdg. Rühren wird die Lösung langsam in 50 ml eiskaltes Wasser eingetragen, 2 h bei Raumtemp. gerührt, die Lösung mit Natriumchlorid gesättigt und mehrfach mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt; die vereinigten Extrakte werden mit 5proz. Natriumbikarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird unter N₂ sublimiert (190°C/0.05 Torr) oder säulenchromatographisch gereinigt (Ø 15 mm, Kieselgel 0.05–0.2 mm, Ether als Elutionsmittel). Schmp. 225–228°C; Ausbeute 0.53 g (70%). IR (KBr): 3270 cm⁻¹ (OH). C₁₆H₇NOS (189.23) Ber.: C, 63.49; H, 3.70; N, 7.41; S, 16.93; Gef.: C, 63.35; H, 3.67; N, 7.33; S, 16.84%.

4-Hydroxy-3-(β-aminoethyl)benzo(b)thiophen (10). Zu einer Suspension von 7.6 g (0.2 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 240 ml wasserfreiem Ether wird unter Rühren eine Lösung von

26.7 g (0.2 Mol) sublimiertem AlCl_3 in 400 ml Ether gegeben, die Mischung weitere 15 Min. gerührt und anschliessend 1.89 g (0.01 Mol) 9—gelöst in 350 ml Ether—tropfenweise zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 15 h bei Raumtemp. gerührt, nach Kühlung im Eisbad tropfenweise kaltes Wasser zugesetzt, bis der Überschuss an Reduktionsmittel zersetzt ist. Nach Zugabe von 250 ml 10 proz. Schwefelsäure und Durchschütteln im Schütteltrichter wird die Etherphase abgetrennt, die Lösung wiederholt mit Ether extrahiert, die wässrige Phase dann sukzessive mit 25 proz. Kaliumhydroxid auf pH 8, 9, 10, 11 und 12 gebracht und jeweils 3 mal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt. Anschliessend werden die vereinigten Etherauszüge über wasserfreies Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt (1.35 g der Base 10) sofort in das Salz übergeführt: Zu einer Lösung von 0.97 g (5 mmol) 4 - Hydroxy - 3 - (β - aminoethyl)benzo(b)thiophen (10) in 500 ml Ether wird bis zur Sättigung wasserfreie Salzsäure eingeleitet, man lässt 5 h stehen, entfernt den Ether und kristallisiert den Rückstand aus Acetonitril/n-Propanol (1:1) um: Weiss Kristalle, Schmp. 303–305°C;

Ausbeute 1 g (87%). IR (KBr): 2400–2760 cm^{-1} ($-\text{NH}_2$ Cl). $^1\text{H-NMR}$ ((D_2O) -DMSO): δ = 3.05–3.6 (m, 4 H der zwei $-\text{CH}_2-$ Gruppen), 6.92 (d von d, H-7), 7.05–7.5 (m, H², H⁶, H⁷, $J_{6,7}$ = 7.5 Hz, $J_{5,7}$ = 1.8 Hz), $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNOS}$ (229.72) Ber.: C, 52.29; H, 5.26; N, 6.10; S, 13.94; Gef.: C, 52.31; H, 5.41; N, 6.07; S, 13.62%.

4 - Hydroxybenzo(b)thiophen - 3 - essigsäure (11). 2.58 g (13.6 mmol) 4 - Hydroxy - 3 - cyanomethylbenzo(b)thiophen (9) werden in 700 ml 15 proz. Schwefelsäure 48 h unter Rückfluss erhitzt, nach Erkalten der Lösung wird diese noch über Nacht im Kühlschrank kalt gestellt, vom Niederschlag abfiltriert, noch fünfmal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt. Der Niederschlag wird ebenfalls in Ether gelöst, mit den anderen Etherextrakten vereinigt und mehrfach mit Natriumbikarbonatlösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird vorsichtig unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure angesäuert und erneut fünfmal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über wasserfreies Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand aus Wasser umkristallisiert: farblose Nadeln vom Schmp. 154–155°C; Ausbeute 1.85 g (65%). IR (KBr): 3390 cm^{-1} (OH), 2550–2800 (OH), 1710 (C=O). $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_5\text{S}$ (208.22) Ber.: C, 57.65; H, 3.85; S, 15.40; Gef.: C, 57.51; H, 3.82; S, 15.45%.

4 - Hydroxy - N,N - dimethyl - 3 - benzo(b)thienylacetamid (12). Zu einer Suspension von 1.04 g (5 mmol) 11 in 40 ml wasserfreiem Benzol werden 2.0 g (15.7 mmol) frisch destilliertes Oxalylchlorid tropfenweise gegeben. Die Lösung wird etwa 0.5 h auf 40°C erwärmt, das Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid *i. Vak.* entfernt. Nach erneuter Zugabe von Benzol und wiederholtem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein gelblicher Rückstand des Säurechlorids. 1.04 g (5 mmol) 4 - Hydroxybenzo(b)thiophen - 3 - essigsäurechlorid werden in 20 ml wasserfreiem Benzol aufgenommen, im Eisbad gekühlt und durch Einleiten von getrocknetem, überschüssigem Dimethylamin umgesetzt. Nach Sättigung mit Dimethylamin werden der Lösung nochmals 20 ml Benzol zugesetzt, die Lösung wiederholt mit kleinen Mengen Wasser ausgeschüttelt, über wasserfreies Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, es verbleibt ein bräunlicher Rückstand, der sublimiert wird (190°C, 0.1 Torr), Schmp. 190–192°C; Ausbeute 1 g (85% bezogen auf die eingesetzte Säure). IR (KBr): 3200 cm^{-1} (OH), 1645 (C=O). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NS}$ (235.29) Ber.: C, 61.25; H, 5.55; N, 5.95; S, 13.60; Gef.: C, 62.41; H, 5.68; N, 5.85; S, 13.65%.

4 - Hydroxy - 3(β - N,N - dimethylaminoethyl)benzo(b)thiophen (13). Zu einer Suspension von 0.6 g (15.8 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 0.8 g (3.4 mmol) 12 in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran getropft, die Lösung 1 h unter Rückfluss erhitzt, und nach dem Erkalten der Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid zersetzt. Nach Zusatz von 50 ml verdünnter Schwefelsäure wird Tetrahydrofuran *i. Vak.* abgezogen, die saure Lösung wiederholt mit Ether extrahiert, dann die etherische Phase mit 25 proz. Natronlauge unter Kühlen auf pH 7, 8, 9, 10, 11, 12 und 14 alkalisiert, jeweils mit je 50 ml Ether dreimal ausgeschüttelt, die Etherextrakte vereinigt, über wasserfreies Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand aus

n-Propanol/Tetrachlorkohlenstoff (1:1) umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 144–145°C; Ausbeute 0.49 g (65%). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 2.33 (s, 6H), 2.55–2.92 (m, 2H), 3.07–3.3 (m, 2H), 6.71 (d von d, H-5, $J_{6,7}$ = 7 Hz, $J_{1,7}$ = 1.8 Hz), 7.04 (d, H-2, $J_{2,3}$ = 0.4 Hz), 7.12 (t, H-6, $J_{6,7}$ = 7.8 Hz), 7.32 (d von d, H-7). $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOS}$ (221.31) Ber.: C, 65.17; H, 6.83; N, 6.33; S, 14.48; Gef.: C, 65.03; H, 6.92; N, 6.26; S, 14.15%.

4 - Hydroxy - 3(β - N,N - dimethylaminoethyl)benzo(b)thiophenhydrochlorid (13a). Zu einer Lösung von 0.22 g (1 mmol) 13 in 200 ml wasserfreiem Ether wird bis zur Sättigung wasserfreies Chlorwasserstoffgas eingeleitet, das Lösungsmittel entfernt, die Kristalle aus n-Propanol/Essigester (1:1) umkristallisiert. Schmp. >350°C (Zers.); Ausbeute 0.22 g (86%). $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNOS}$ (257.77) Ber.: C, 55.92; H, 6.25; N, 5.43; S, 12.42; Cl, 13.77; Gef.: C, 56.18; H, 6.29; N, 5.42; S, 12.18; Cl, 13.99%.

4 - (Heptadeuterobenzyloxy) - benzo(b)thiophen (14). Zu einer Lösung von 0.23 g (0.01 Mol) Natrium in 15 ml wasserfreiem Ethanol werden 1.5 g (0.01 Mol) 4 - Hydroxybenzo(b)thiophen gegeben, anschliessend unter Kühlung 1.3 g (0.01 Mol) Heptadeuterobenzyloxychlorid und 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Ethanol wird anschliessend weitgehend abdestilliert, der Rückstand in 10 ml 5 proz. Natronlauge aufgenommen, mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherextrakte mit Wasser gewaschen, über wasserfreies Natriumsulfat getrocknet, und der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert: Schmp. 47–48°C; Ausbeute 2.00 g (81%). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ = 7.42 ppm (d von d, H-2, $J_{2,3}$ = 5.5 Hz), 7.57 (d von d, H-3), 6.9 (d von d, H-5, $J_{5,6}$ = 7.5 Hz, $J_{5,7}$ = 1.7 Hz), 7.29 (t, H-6, $J_{6,7}$ = 8 Hz), 7.5 (m, H-7). $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{D}_7\text{OS}$ (247.37) Ber.: C, 72.87; H, (D als H ber.), 4.88; S, 12.96; Gef.: C, 72.94; H (D als H ber.), 5.01; S, 12.77%.

7 - Brom - 4 - (heptadeuterobenzyloxy)benzo(b)thiophen (15a). Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.25 g (5 mmol) 14 in 15 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff wird eine Lösung von 0.8 g (5 mmol) Brom in 10 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff langsam getropft, noch 3 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird dann mit wenig Wasser, 5 proz. Natriumhydrogensulfatlösung, 1 N Natronlauge und erneut mit Wasser gewaschen, anschliessend mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 68–69°C; Ausbeute 1.2 g (75%). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ = 7.49 ppm (d von d, H-2, $J_{2,3}$ = 5.5 Hz, $J_{2,6}$ = 0.4 Hz), 7.64 (d, H-3), 6.82 (d, H-5, $J_{5,6}$ = 8.4 Hz), 7.42 (d von d, H-6), $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{BrD}_7\text{OS}$ (326.27) Ber.: C, 55.21; H, (D als H ber.), 3.37; Br, 24.57; S, 9.82; Gef.: C, 55.15; H, (D als H ber.), 3.40; Br, 24.68; S, 9.69%.

7 - Jod - 4(heptadeuterobenzyloxy)benzo(b)thiophen (15b). Eine Lösung von 1.25 g (5 mmol) 14 in 50 ml Benzol wird auf 55–65°C erwärmt, wechselweise mit kleinen Portionen von insgesamt 1.3 g (5 mmol) Jod und 1.0 g (5 mmol) gelbem Quecksilber(II)oxid unter starkem Rühren innerhalb von 1 h versetzt. Nach 0.5 h weiteren Rührens wird das Reaktionsgemisch abfiltriert, und das Benzol entfernt. Über eine Säule— Al_2O_3 , "neutral"—wird mit Benzol/Ethergemisch (1:1) eluiert. Die erhaltene weisse Substanz wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 64–65°C; Ausbeute 1.2 g (65%). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ = 7.49 (d von d, H-2, $J_{2,3}$ = 5.5 Hz, $J_{2,6}$ = 0.4 Hz), 7.64 (d, H-3), 6.82 (d, H-5, $J_{5,6}$ = 8.4 Hz), 7.42 (d von d, H-6), $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{D}_7\text{IOS}$ (373.27) Ber.: C, 48.26; H (D als H ber.), 2.95; J, 34.05; S, 8.58; Gef.: C, 48.00; H (D als H ber.), 3.01; J, 34.10; S, 8.63%.

4 - (Benzoyloxy)benzo(b)thiophen (16). Zu einer Lösung von 1.5 g (1 mmol) 4 - Hydroxybenzo(b)thiophen in 50 ml Pyridin werden 1.55 g (1 mmol) Benzoyloxychlorid gegeben, 2 h unter Rückfluss erhitzt, nach Erkalten der Lösung werden vorsichtig 100 ml verdünnte Salzsäure eingerührt, diese Lösung fünfmal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte mit wenig 5 proz. Natronlauge, anschliessend mit Wasser gewaschen, über wasserfreies Natriumsulfat getrocknet, nach Abziehen des Ethers verbleibt ein gelber Rückstand, der aus Cyclohexan/Petrolether (1:1) umkristallisiert wird. Farblose Nadeln vom Schmp. 70–72°C; Ausbeute 2 g (80%). IR (KBr): 1730 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{S}$ (254.29) Ber.: C, 70.87; H, 3.95; S, 12.60; Gef.: C, 70.95; H, 3.95; S, 12.71%.

4 - (Benzoyloxy)benzo(b)thiophen - 3 - aldehyd (17). Zu einer

eiskühlten Lösung von 2.54 g (0.01 Mol) **16** und 1.9 g (0.01 Mol) Titan(IV)chlorid in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid werden 1.6 g (0.01 Mol) Dichlormethylether tropfenweise unter Rühren gegeben; die Reaktionsmischung wird 2 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend in 25 ml verdünnte Salzsäure eingerührt. Die Methylenchloridphase wird von der wässrigen Schicht abgetrennt, die wiederum mit 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt wird. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden mit 5 proz. Natriumbikarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet; nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein gelber Rückstand, der aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert wird. Farblose Nadeln vom Schmp. 134–135°C; Ausbeute 2.5 g (88%). IR (KBr): 1740 cm^{-1} , 1680 (C=O). $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ (282.30) Ber.: C, 68.08; H, 3.56; S, 11.35; Gef.: C, 67.92; H, 3.63; S, 11.43%.

4 - Benzoyloxy - 3 - (hydroxymethylbenzo(b)thiophen (**18**): Zu einer Suspension von 1.14 g (0.03 Mol) Natriumborhydrid in 10 ml wasserfreiem Ethanol wird eine Lösung von 2.8 g (0.03 Mol) **17** in 10 ml Ethanol getropft, 2 h bei Raumtemp. gerührt, der Überschuss an Reduktionsmittel mit Wasser versetzt und das Reduktionsgemisch anschließend in 50 ml Wasser eingerührt. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert, aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Schmp. 168–169°C; Ausbeute 2 g (70%). IR (KBr): 3350 cm^{-1} (OH), 1690 (C=O). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ (284.31) Ber.: C, 67.60; H, 4.22; S, 11.26; Gef.: C, 67.00; H, 4.13; S, 11.00%.

3 - Hydroxymethyl - 4 - hydroxybenzo(b)thiophen (**19**): Zu einer Suspension von 0.19 g (5 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml Ether wird eine Lösung von 0.7 g (2.5 mmol) **17** in 30 ml Ether langsam getropft, 1 h unter Rückfluss erhitzt, der Überschuss an Reduktionsmittel mit Ethanol, dann mit Wasser zerstört; nach Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure wird die Etherphase abgetrennt und die saure, wässrige Lösung fünfmal mit je 20 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherextrakte werden mit 5 proz. Natriumbikarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand aus Aceton/Chloroform (1:1) umkristallisiert. Schmp. 170–172°C; Ausbeute 0.32 g (71%). IR (KBr): 3200 cm^{-1} , 3480 (OH). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OH): $\delta = 4.95$ ppm (s, 2H), 6.74 (d von d, H-5, $J_{5,6} = 7.4$ Hz, $J_{5,7} = 1.9$ Hz), 6.87–7.5 (m, 3H). $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ (280.21) Ber.: C, 60.00; H, 4.45; S, 17.79; Gef.: C, 60.20; H, 4.48; S, 16.11%.

4 - (Pentadeuterobenzyloxy)benzo(b)thiophen (**20**): In 10 ml Pyridin werden 1.5 g (0.01 Mol) 4 - Hydroxybenzo(b)thiophen und 1.6 g (0.011 Mol) Pentadeuterobenzyloxychlorid 2 h unter Rückfluss erhitzt; nach dem Erkalten wird in verdünnte Salzsäure eingegossen, mehrmals mit Ether extrahiert, die organische Phase mit wenig 5 proz. Natronlauge, 5 proz. Salzsäure und Wasser gewaschen, anschließend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert, farblose Blättchen. Schmp. 72–73°C; Ausbeute 1.7 g (66%). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): $\delta = 7.57$ (d von d, H-2, $J_{2,3} = 5.6$ Hz, $J_{2,6} = 0.5$ Hz), 7.31 (d von d, H-3,

$J_{3,4} = 0.8$ Hz), 7.25 (d von d, H-5, $J_{5,6} = 7.8$ Hz, $J_{5,7} = 2.0$ Hz), 7.47 (t, H-6, $J_{6,7} = 7.4$ Hz), 7.88 (d, H-7). $\text{C}_{15}\text{H}_4\text{D}_5\text{O}_2\text{S}$ (259.34) Ber.: C, 69.50; H (D als H ber.), 3.86; S, 12.36; Gef.: C, 69.55; H (D als H ber.), 3.92; S, 12.01%.

4 - (Pentadeuterobenzyloxy)benzo(b)thiophen - 3 - aldehyd (**21**): 0.65 g (2.5 mmol) **20** in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid werden unter Kühlen im Eisbad mit 0.5 g (2.5 mmol) Titan(IV)chlorid versetzt; nach langsamem Zutropfen von 0.4 g (2.5 mmol) Dichlormethylbutylether wird 1.5 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend das Gemisch mit Eis hydrolysiert, die beiden Phasen getrennt und die wässrige nochmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser, 5 proz. Natriumbikarbonatlösung sowie erneut mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 133–134°C; Ausbeute 0.6 g (84%). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): $\delta = 8.93$ (s, H-2, $J_{2,3} = 7.4$ Hz), 7.43 (d von d, H-5, $J_{5,6} = 7.6$ Hz, $J_{5,7} = 2$ Hz), 7.64 (t, H-6), 8.13 (d von d, H-7). $\text{C}_{16}\text{H}_4\text{D}_5\text{O}_3\text{S}$ (287.34) Ber.: C, 66.90; H (D als H ber.), 3.48; S, 11.16; Gef.: C, 66.11; H (D als H ber.), 3.50; S, 11.34%.

Danksagung—Der BASF Aktiengesellschaft, dem Verband der Chemischen Industrie—Fonds der Chemie—sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir sehr für die Unterstützung unserer Untersuchungen, Herrn Dr. A. Hotzel und Herrn F. Beran für die Massenspektren, den Farbenfabriken Bayer AG und den Farbwerken Hoechst AG für die Bereitstellung von Chemikalien.

LITERATUR

- ¹C. Gehringer, Dissertation, Univ. Heidelberg (1974).
- ²A. Hofmann, R. Heim, A. Brack, H. Kosel, A. Frey, H. Ott, Th. Petrzilka und F. Troxler, *Helv. Chim. Acta* **42**, 1557 (1974).
- ³E. Campaigne, D. R. Knapp, T. R. Bosin und E. S. Neiss, *Adv. Drug Res.* **5**, 1 (1970).
- ⁴N. B. Chapman, R. M. Srowston und T. M. Sutton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. J.* **23**, 3011 (1972).
- ⁵V. V. Ghaisas, *J. Org. Chem.* **22**, 703 (1957).
- ⁶A. Rieche, H. Gross und E. Höft, *Chem. Ber.* **93**, 88 (1960).
- ⁷N. P. Buu-Hoi, A. Croisy und P. Jacquignon, *J. Chem. Soc. (C)*, 339 (1969).
- ⁸H. Meerwein in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. VI/3, S. 143, Thieme, Stuttgart, 1955.
- ⁹J. P. Marsh, Jr. und L. Goodman, *J. Org. Chem.* **30**, 2491 (1965).
- ¹⁰F. G. Mann und J. M. Pragnell, *J. Chem. Soc.* 4120 (1965).
- ¹¹R. A. Smiley und C. Arnold, *J. Org. Chem.* **25**, 257 (1960).
- ¹²L. Friedman und H. Schlechter, *Ibid.* **25**, 877 (1960).
- ¹³R. F. Nystrom, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2544 (1955).