

37^{*} Dissertation *K.F. Cepera*, Heidelberg 1977.

38 Dissertation *G. Humburg*, Heidelberg 1978.

39 C.Y. Almond und F.G. Mann, *J. Chem. Soc.* 1952, 1870.

40 I.G. Farbenindustrie, D.R.P. 641597 (1935); *Beilstein E III/IV 21*, 791.

41 H.P. Harter, U. Strauss, J.H. Osiecki und O. Schindler, *Chimia* 30, 50 (1976).

[Ph 515]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 912–918 (1982)

Ein neuer Typ von analgetischen Antiphlogistica, 2. Mitt.¹⁾

Benzo[b]thienyl-piperazine**

Fritz Sauter*, Peter Stanetty, Ulrich Jordis, Ernst Hetzl und Dimitrios Konstantinou

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, Getreidemarkt 9,
A-1060 Wien, Österreich

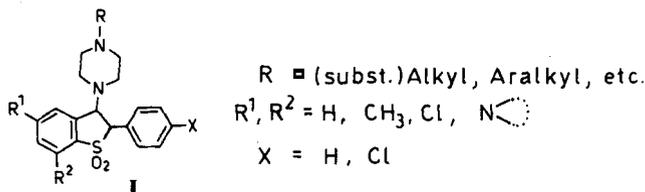
Eingegangen am 26. Oktober 1981

In Fortsetzung unserer Arbeiten über antiphlogistische Benzo[b]thiophen-1,1-dioxide wurden neue Strukturvarianten vom Typ I durch Addition von Piperazin (-Derivaten) an 2-Phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxide und durch fallweise anschließende Substitutionen erhalten. Der basische Rest in der 3-Stellung solcher Verbindungen ist unter Ausnutzung der Reversibilität der Additionsreaktion gegen einen anderen in den Zielverbindungen gewünschten basischen Rest austauschbar.

A Novel Type of Analgesic Antiphlogistics, II: Benzo[b]thienyl-piperazines

In continuation of our work on antiphlogistic benzo[b]thiophene 1,1-dioxides novel compounds of type I were synthesized by the addition of piperazine(s) onto 2-phenylbenzo[b]thiophene 1,1-dioxides and (in some cases) by subsequent substitutions. Utilizing the reversibility of the addition reaction, the basic substituent at position 3 of such compounds can be replaced by other groups.

Da pharmakologische Untersuchungen verschiedener basisch substituierter 2,3-Dihydro-benzo[b]thiophen-1,1-dioxide^{1,2)} gezeigt hatten³⁾, daß Verbindungen dieses Formeltyps vor allem dann die angestrebten analgetischen und antiphlogistischen Eigenschaften aufweisen, wenn ein Phenylrest in 2-Stellung und ein (N'-substituierter) Piperazinrest in 3-Stellung gleichzeitig vorliegen, wurde eine größere Zahl von Substanzen der allgemeinen Formel I

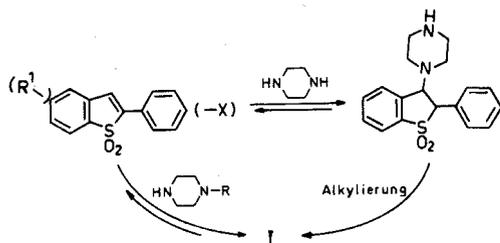


** Herrn Apotheker *Th. Mayrhofer*, dem Initiator und Förderer vieler Grundlagenforschungen, zum 75. Geburtstag gewidmet.

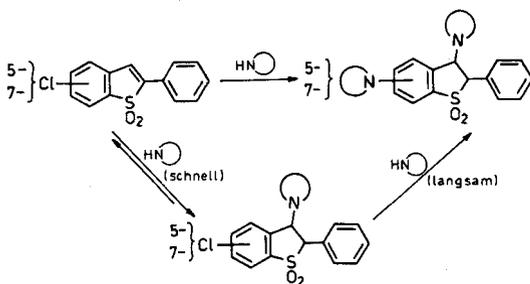
synthetisch zugänglich gemacht. Als Ausgangsmaterial dienen 2-Phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxide **A**, welche generell durch Cyclisierung der entsprechend substituierten Phenacylphenylsulfide⁴⁾ mit Polyphosphorsäure zu substituierten 2-Phenyl-benzo[b]thiophenen^{4,5)} und anschließende Oxidation mit H_2O_2 ⁵⁾ (vorzugsweise in einem Gemisch aus Eisessig und Essigsäureanhydrid) erhalten wurden.

Die Ausgangspunkte **A** wurden auf folgenden 4 Wegen zu den Zielverbindungen **I** umgesetzt:

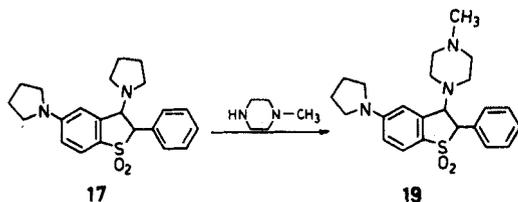
- 1) direkte Addition entsprechender N-substituierter Piperazine (Weg A)
- 2) Addition von unsubstituiertem Piperazin und anschließende entsprechende Substitution der N'-Stellung des Piperazins (Weg B)



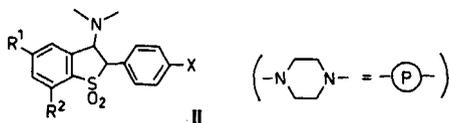
3) Für Zielverbindungen, bei welchen R^3 oder R^4 einen basischen Rest bedeutet: aus im Benzotell halogensubstituierten 2-Phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxiden entsprechend nachstehendem Formelschema (Weg C). Dabei wird in einer auch einstufig ausführbaren Reaktion zuerst die als Substituent im Benzotell angestrebte Base an die 2,3-Doppelbindung addiert¹⁾ und dann der in 5- oder 7-Stellung des Benzo[b]thiophens ständige Chlorsubstituent in einer langsamer verlaufenden Substitutionsreaktion ausgetauscht.



4) Austausch des basischen Substituenten in der 3-Stellung von Zwischenprodukten gegen einen Piperazinylrest (Weg D): aufgrund der Reversibilität der Basenaddition an die 2,3-Doppelbindung solcher Benzo[b]thiophen-1,1-dioxide kann ein in 3-Stellung der (vorzugsweise auf Weg C erhältlichen) Zwischenprodukte befindlicher basischer Rest (hier: Pyrrolidin) durch längeres Erhitzen in einem Überschuß eines anderen sekundärenamins (hier: Methylpiperazin) gegen dieses ausgetauscht werden.



Tab. 1: Synthetisierte Verbindungen der allg. Formel II



Nr.	Syntheseweg	-N=	R ¹	R ²	X
1	A	-P-H	H	H	H*
1a		-P-CO-CH ₃	H	H	H
1b		-P-COOCH ₂ CH ₃	H	H	H
1c		-P-NO	H	H	H*
2	A	-P-CH ₃	H	Cl	H
3	A	-P-CH ₂ CH ₃	H	H	H
4	A	-P-CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H
5	A	-P-CH ₃	H	H	Cl
6	A	-P-CH ₃	CH ₃	H	H
7	A	-P-CH ₂ Ph	H	H	H
7	B	-P-CH ₂ Ph	H	H	H
8	B	-P-CH ₃	H	H	H*
8a		6-N-Oxid	H	H	H*
9	B	-P-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	H
10	B	-P-CH ₂ - 	H	H	H
11	B	-P-CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	H	H	H
12	B	-P-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	H	H	H
13	B	-P-(CH ₂) ₂ -N 	H	H	H
14	B	-P-(CH ₂) ₂ Ph	H	H	H*
15	C	-P-CH ₃	-P-CH ₃	H	H
16	C	-P-CH ₃	H	-P-CH ₃	H
17	C	-N 	-N 	H	H*
18	C	-N 	-N 	H	H
19	D	-P-CH ₃	-N 	H	H*

Für die mit * bezeichneten Substanzen sind im exp. Teil detaillierte Arbeitsvorschriften angegeben; alle übrigen sind analog herstellbar. Die exp. Daten aller Verbindungen sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Experimenteller Teil

Schmp.: nach Kofler; *Mikroanalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien unter Leitung von Herrn Dr. J. Zak. *DC*: auf Kieselgel GF (Woelm) oder Kieselgel TLC 60 GF (Merck). *Kernresonanzspektren*: Perkin-Elmer R 12 A (60 MHz). *IR-Spektren*: Perkin-Elmer PE 377.

1-(2,3-Dihydro-2-phenyl-benzo[b]thienyl-3)-piperazin-S,S-dioxid (1)

60,0 g (0,25 mol) 2-Phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid, 240 g (2,8 mol) Piperazin und 52 ml Wasser wurden unter Rühren 2 h auf 120° erhitzt und danach sofort in 1,5 l kaltes Wasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde zur besseren Kristallisation über Nacht stehen gelassen und dann zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wurde erschöpfend mit 1N-HCl extrahiert und die Lösung des Hydrochlorids gereinigt, indem zuerst gelöstes Methylenchlorid durch Anlegen von Vak. entfernt wurde, mit Wasser verdünnt und anschließend unter Zusatz von Aktivkohle filtriert wurde. Das beim Neutralisieren mit konz. Ammoniak klebrig ausgefallene Produkt wurde 2 h mit Wasser verrührt und getrocknet: 70,9 g (87,2 %) dc-reine Kristalle.

1-(2,3-Dihydro-2-phenyl-benzo[b]thienyl-3)-4-nitrosopiperazin-S,S-dioxid (1c)

Zu 5,0 g (15,2 mmol) **1** in 50 ml H₂O und 2,2 ml (30 mmol) konz. Salzsäure wurde bei 80° eine Lösung von 2,1 g (30,4 mmol) NaNO₂ in 30 ml H₂O getropft und noch 1 h bei 80° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende Feststoff wurde aus Benzol umkristallisiert: 4,26 g (78,5 %) farblose, dc-reine Kristalle, *Schmp.*: ab 206° (Zers.). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,2–2,7 (4H, m); 3,5–3,8 (2H, m); 3,9–4,3 (2H, m); 4,55 (1H, d); 4,96 (1H, d); 7,3–7,6 (5H, m); 7,6–8,0 (4H, m). IR (KBr): ν_{max} = 1450, 1423, 1354, 1311, 1170, 1156, 1140, 1122, 992 cm⁻¹.

1-(2,3-Dihydro-2-phenyl-benzo[b]thienyl-3)-4-methylpiperazin-S,S-dioxid (8)

Ein Gemisch aus 16,4 g (50 mmol) **1**, 7,2 g (125 mmol) 80proz. Ameisensäure und 5,2 g (60 mmol) 25proz. Formalinlösung wurde langsam erwärmt und nach Beendigung der heftigen CO₂-Entwicklung 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht. Extraktion mit Methylenchlorid ergab nach Trocknung (K₂CO₃) und Eindampfen der organischen Phase 16,2 g (94,7 %) farblose, dc-reine Kristalle, welche laut *Schmp.* (202–203°), *Mischschmp.* und IR-Spektren ident. mit dem nach Weg A hergestellten Produkt waren¹⁾.

1-(2,3-Dihydro-2-phenyl-benzo[b]thienyl-3)-4-methylpiperazin-S,S,4-trioxid (8a)

Zu einer Lösung von 15,0 g (43,8 mmol) **8** in 300 ml Chloroform wurde unter Rühren bei 2–3° eine Lösung von 10,0 g (ca. 49 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure in 200 ml Chloroform zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde unter Rühren auf Raumtemp. erwärmen gelassen und das Reaktionsgemisch mit HCl-Gas gesättigt. Das Hydrochlorid wurde durch Zugabe von 200 ml Ether ausgefällt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert: 12,7 g (73,4 %) farblose Kristalle, langsame Zers. ab 190°. ¹H-NMR (D₂O): δ (ppm) = 2,6–3,1 (4H, m); 3,4–3,9 (4H, m); 3,54 (3H, s); 5,10 (1H, d); 5,30 (1H, d); 7,5–7,7 (5H, m); 7,8–8,1 (4H, m). IR (KBr): ν_{max} = 2550 (breit), 1450, 1304, 1153, 1123, 972, 566 cm⁻¹.

Tab. 2: Experimentelle Daten

Nr.	Schmp.°	Ausb. %	Formel (Mol.-M.)	Ber.: Gef.:			Bemerkg.
				C	H	N	
1	198–201 (MeOH/H ₂ O)	87	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ S · C ₄ H ₄ O ₄ (444,51)	59,5	5,44	6,3	202 ^{a)}
				59,4	5,34	6,3	
1a	254–255 (Benzol/Hexan)	99	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ S (370,47)	64,8	5,99	7,6	
				65,0	6,13	7,6	
1b	202–204 (EtOH)	48	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ S (400,50)	63,0	6,04	7,0	
				63,1	6,01	7,0	
1c	206 (Zers.) (Benzol)	79	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ S (357,43)	60,5	5,36	11,8	
				60,8	5,39	11,6	
2	165–167 (Aceton)	73	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S (376,91)	60,6 60,5	5,62 5,76	7,4 7,4	142–144 ^{a)}
3	168–170 (EtOH/H ₂ O)	28	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S (356,49)	67,4	6,79	7,9	c)
				67,4	6,78	7,8	
4	153–156 (MeOH/H ₂ O)	78	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ S · C ₄ H ₄ O ₄ (488,56)	59,0	5,78	5,7	167 ^{a)} (Zers.)
				58,7	5,75	5,7	
5	232–234 (n-PrOH)	40	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S (376,91)	60,6	5,62	7,4	202 ^{a)} (Zers.)
				60,3	5,68	7,2	
6	199–200 (MeOH)	45	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S (356,49)	67,4	6,79	7,9	
				67,7	6,84	7,9	
7	ca. 209 (MeOH)	43	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₂ S (418,56)	71,7	6,26	6,7	c)
				71,5	6,17	6,6	
7a	205–208 (EtOH)	59	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₂ S (418,56)				e) 191–193 ^{a)}
8	202–203 (Benzol/Hexan)	95	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S (342,56)	identisch mit Verbindung 21 aus 1)			
8a	Hydrochlorid: Zers. ab 190° (MeOH/H ₂ O)	73	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S · HCl (394,92)	57,8	5,87	7,1	
				57,8	5,86	7,1	
9	138–140 (Cyclohexan/EtOH)	69	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S (368,50)	68,5	6,56	7,6	183–185 ^{a)}
				68,6	6,63	7,6	

Fortsetzung Tab. 2

Nr.	Schmp. ^o	Ausb. %	Formel (Mol.-M.)	Ber.:			Bermerk.
				Gef.:			
				C	H	N	
10	Öl	33	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂ S · C ₄ H ₄ O ₄ (498,60)	62,6 62,5	6,06 6,05	5,6 5,7	182–185 ^{a)}
11	145–147 (MeOH)	90	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₄ S (414,53)	63,8 63,7	6,32 6,58	6,8 6,8	d)
12	Öl	21 ^{a)}	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ S · 2 C ₄ H ₄ O ₄ (645,73)	57,7 57,4	6,09 6,14	6,5 6,5	176 ^{a)} (Zers.)
13	85–88 (MeOH)	86	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₂ S · 2 C ₄ H ₄ O ₄ (671,77)	59,0 58,9	6,15 6,08	6,3 6,3	195 ^{a)} (Zers.) hygrosk.!
14	198 (EtOH)	95	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₂ S · H ₂ O (450,60)	69,3 69,3	6,71 6,49	6,2 6,2	
15	293–296	31	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S (440,61)	65,4 65,2	7,32 7,39	12,7 12,6	
16	245–247	23	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S (440,61)	65,4 65,5	7,32 7,33	12,7 12,8	
17	230–232	34	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂ S (382,53)	69,1 69,3	6,85 6,91	7,3 7,3	
18	226–229	20	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₂ S (438,64)	71,2 71,4	7,81 7,84	6,4 6,3	
19	237–240	31	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₂ S (411,57)	67,1 67,0	7,10 7,28	10,2 10,0	

^{a)} Schmp. bzw. Zers.-punkt bzw. Ausbeute des Maleinats

^{b)} Durch Umsetzung von **1** mit Ac₂O bei Raumtemp.

^{c)} Durch Umsetzung in Pyridin mit äquimolarer Menge 4-Ethyl- bzw. 4-Benzyl-piperazin (90 h Rückfluß)

^{d)} Durch Umsetzung von **1** mit Acrylsäuremethylester in Chloroform (5 h Rückfluß)

^{e)} Durch Umsetzung von **1** mit Benzylchlorid

1-(2,3-Dihydro-2-phenyl-benzo[b]thienyl-3)-4-(2-phenylethyl)-piperazin-S,S-dioxid (14)

Ein Gemisch von 15,0 g (45,7 mmol) **1**, 9,3 g (50,3 mmol) 2-Phenylethylbromid, 8,0 g (58 mmol) Kaliumcarbonat und 3,0 g (20 mmol) Natriumiodid wurde in 150 ml Aceton p.A. 4 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in 750 ml Wasser gegossen und mit 2 x 250 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und das nach Eindampfen erhaltene Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert: 19,5 g (95,1 %) farblose Kristalle.

1-(2,3-Dihydro-2-phenyl-5-pyrrolidino-benzo[b]thienyl-3)-pyrrolidin-S,S-dioxid (17)

Eine Lösung von 15,0 g 5-Chlor-2,3-dihydro-2-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid in 60 g Pyrrolidin wurde unter Zusatz von 13 ml Wasser 45 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in ca. 300 ml Wasser gegossen, der Niederschlag aus MeOH (Aktivkohle) umkristallisiert: 7,0 g (33,9 %) farblose Kristalle, Schmp. 230–232° (nach Veränderung der Kristallstruktur bei ca. 207–209°).

1-(2,3-Dihydro-2-phenyl-5-pyrrolidino-benzo[b]thienyl-3)-4-methyl-piperazin-S,S-dioxid (19)

Eine Lösung von 0,9 g (2,3 mmol) **17** in 3,5 g 1-Methylpiperazin wurde 20 h auf 90° erhitzt, dann in 20 ml Wasser gegossen und der Niederschlag aus Aceton (Aktivkohle) umkristallisiert: 0,3 g (31,0 %) farblose Kristalle, Schmp. 237–240° (Zers.).

Literatur

1. Mitt.: F. Sauter, U. Jordis, P. Stanetty, G. Hüttner und L. Otruba, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 567 (1981).
2. F. Sauter und U. Jordis, Monatsh. Chem. 105, 1252 (1974).
3. Pharmakologie: Département Recherche et Développement der Firma PARCOR (jetzt SANOFI Recherche), Toulouse.
4. O. Dann, E. Hieke, H. Hahn, H.-H. Misserre, G. Lürding und R. Rößler, Justus Liebigs Ann. Chem. 734, 23 (1970).
5. O. Dann, Brit. Pat. 871 351 (1961); C. A. 56, 3455a.

[Ph 516]