

Synthese und Reaktionsverhalten von 2-Bromo-3-formyl-1-benzothiophen

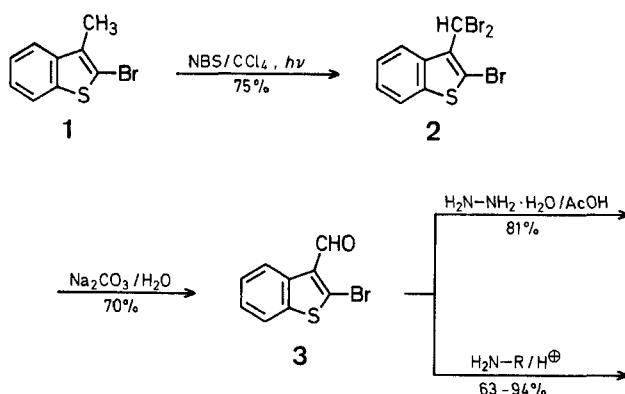
Richard NEIDLEIN*, Hans HEID¹

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Karlsruhe (TH), D-7500 Karlsruhe

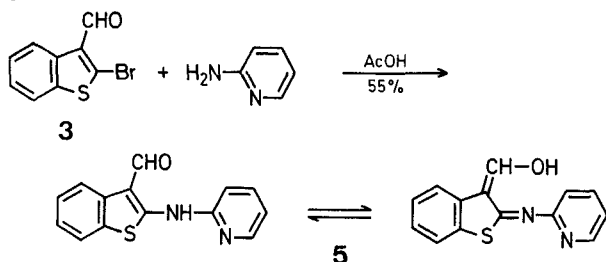
und

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

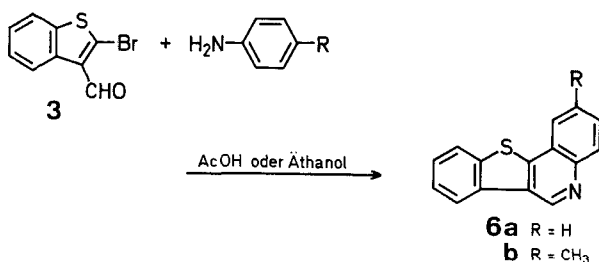
Die Synthese und Reaktivität isoelektronischer Phenalenone sowie Hydroxyphenalenone, in denen anstelle einer Doppelbindung Heteroatome wie S, N—R, O, Se vorhanden sind, waren für uns seit einiger Zeit Gegenstand eingehender Untersuchungen. In diesem Zusammenhang wurde 2-Bromo-1-benzothiophen-3-carbaldehyd (**3**; bisher nicht beschrieben) synthetisiert, indem 3-Methyl-1-benzothiophen^{2,3} zunächst in 2-Stellung^{4,5} zu 2-Bromo-3-methyl-1-benzothiophen (**1**) und dann mit der doppelt-äquivalenten Menge *N*-Bromosuccinimid zu **2** bromiert wurde, das anschließend durch Hydrolyse mit 10%iger Natriumcarbonat-Lösung in 2-Bromo-3-formyl-1-benzothiophen (**3**) übergeführt werden konnte. Mit primären Aminen bzw. Hydrazin-Derivaten erfolgte rasche Umsetzung an der Aldehyd-Gruppe von **3** unter Bildung der 2-Bromo-3-iminomethyl- bzw. 2-Bromo-3-hydrazone-methyl-1-benzothiophene **4a–e**.



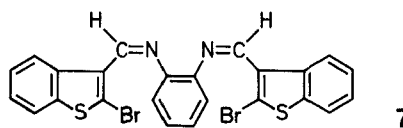
2-Aminopyridin hingegen reagierte als N-Nukleophil mit **3** in 2-Stellung zu 3-Formyl-2-(2-pyridylamino)-1-benzothiophen (**5**).



Unter schärferen Reaktionsbedingungen bildeten sich aus **3** und primären Aminen (z. B. Anilin und 4-Methylanilin) durch Cyclokondensation [1]Benzothieno[3,2-*c*]chinoline (**6a, b**).



Die Reaktion von **3** mit Hydrazin führte zu dem Aldazin **8**. Mit dem bifunktionellen *o*-Phenylendiamin wurde das Bis-imin **7** erhalten.



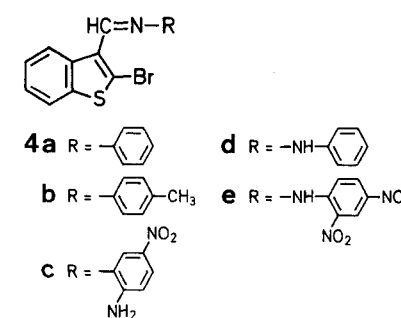
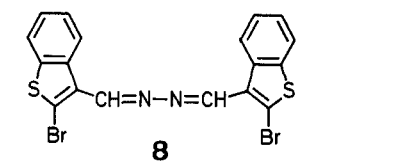
Die Schmelzpunkte wurden sowohl mit dem Original Kofler-Apparat der Fa. C. Reichert, Wien, als auch mit dem Gerät nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert; die ¹H-N.M.R.-Spektren wurden mit dem Varian-T-60-A-Spektrometer und mit Bruker HX 90 E (TMS als Standard), die I.R.-Spektren mit dem Perkin-Elmer 257, die Massenspektren mit dem Spektrometer MAT 311 der Fa. Varian, die Elementaranalysen mit einem automatisch arbeitenden C,H,N-Gerät der Fa. Heraeus, Hanau bestimmt.

2-Bromo-3-dibromomethyl-1-benzothiophen (**2**):

Zu einer Lösung von 2-Bromo-3-methyl-1-benzothiophen (**1**; 78 g, 0.344 mol) in wasserfreiem Tetrachloromethan (1600 ml) gibt man *N*-Bromosuccinimid (123 g, 0.69 mol), erhitzt das Gemisch dann 3 h unter Rückfluß und bestrahlt währenddessen mit einer 500-Watt-Lampe. Das Ende der Reaktion ist daran erkennbar, daß sich das spezifisch schwerere *N*-Bromosuccinimid aufgelöst hat und das entstandene leichtere Succinimid sich an der Oberfläche befindet. Das Gemisch wird gekühlt und filtriert, das Filtrat eingedampft und der feste Rückstand aus Äthyl-acetat umkristallisiert; Ausbeute: 98 g (75%); F: 104.5–105°.

C₉H₅Br₃S ber. C 28.05 H 1.30
(384.9) gef. 28.29 1.25

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 8.48–8.39 (H-4); 7.77 7.67 (H-7); 7.51–7.30 (H-5, H-6); 7.07 ppm (CHBr₂).



2-Bromo-3-formyl-1-benzothiophen (**3**):

2-Bromo-3-dibromomethyl-1-benzothiophen (**2**; 3.84 g, 0.01 mol) wird zu einer 10%igen wäßrigen Natriumcarbonat-Lösung (20 ml) gegeben und das Gemisch 3 Tage unter Rühren gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit Benzol extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Benzol wird abgedampft und der Rückstand im Vakuum sublimiert (bei 65–70°/0.1 torr); Ausbeute: 1.7 g (70%); farblose Kristalle, F: 73°.

C₉H₅BrOS ber. C 44.80 H 2.08
(241.1) gef. 44.70 2.10

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 8.74 8.60 (H-4); 7.79 7.69 (H-7); 7.56–7.38 (H-5, H-6); 10.23 ppm (—CHO).

2-Bromo-3-phenyliminomethyl-1-benzothiophen (**4a**):

Eine Lösung von **3** (0.723 g, 3 mmol) und Anilin (0.28 g, 3 mmol) in Äthanol (10 ml) wird mit konz. Salzsäure (3 Tropfen) versetzt und ~15 min gerührt. Der entstandene blaßgelbe Niederschlag

wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute: 0.72 g (76%); F: 106–107°.

$C_{15}H_{10}BrNS$	ber.	C 57.00	H 3.17	N 4.13
(316.1)	gef.	57.02	3.25	4.21

2-Bromo-3-(4-methylphenyliminomethyl)-1-benzothiophen (4b):

Verbindung **3** (0.361 g, 1.5 mmol) und 4-Methylanilin (0.16 g, 1.5 mmol) werden in Eisessig (20 ml) einige Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute: 0.37 g (79%); F: 91°.

$C_{16}H_{12}BrNS$	ber.	C 58.10	H 3.54	N 4.24
(330.2)	gef.	57.97	3.61	4.06

1H -N.M.R. ($CDCl_3$): δ = 9.17–9.06 (H-4); 7.78–7.67 (H-7); 7.49–7.36 (H-5, H-6); 2.39 (p - CH_3); 7.22 (4H_{arom}); 8.78 ppm ($-CH=N-$).

3-(2-Amino-5-nitrophenyliminomethyl)-2-bromo-1-benzothiophen (4c):

Eine Lösung von **3** (0.732 g, 3 mmol) und 1,2-Diamino-4-nitrobenzol (0.46 g, 3 mmol) in Eisessig (20 ml) wird über Nacht stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert; Ausbeute: 0.79 g (70%); F: 163°.

$C_{15}H_{10}BrN_3O_2S$	ber.	C 47.90	H 2.66	N 11.18
(376.2)	gef.	47.84	2.59	11.40

1H -N.M.R. ($CDCl_3$): δ = 8.99–8.89 (H-4); 7.51–7.40 (H-5, H-6); 7.83–7.69 (H-7); 6.80–6.70 (H-3'); 8.12–7.99 (H-6', H-4'); 4.97 (NH_2); 8.92 ppm ($-CH=N-$).

2-Bromo-3-phenylhydrazonomethyl-1-benzothiophen (4d):

Eine Lösung von **3** (0.723 g, 3 mmol) und Phenylhydrazin (0.33 g, 3 mmol) in Eisessig (20 ml) wird über Nacht stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute: 0.63 g (63%); F: 121.5°.

$C_{15}H_{11}BrN_2S$	ber.	C 54.30	H 3.32	N 8.46
(331.2)	gef.	54.22	3.29	8.38

2-Bromo-3-(2,4-dinitrophenylhydrazonomethyl)-1-benzothiophen (4e):

Zu 2,4-Dinitrophenylhydrazin (0.4 g, 2 mmol) gibt man konz. Schwefelsäure (2 ml), anschließend unter Rühren tropfenweise Wasser (3 ml) und dann Äthanol (10 ml, 95%). Zu diesem Gemisch gibt man eine Lösung von **3** (0.442 g, 2 mmol) in Äthanol (10 ml). Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon **4e** fällt sofort aus. Es wird abgesaugt und aus Dioxan/Wasser umkristallisiert; Ausbeute: 0.79 g (94%); rote Kristalle, F: 307°.

$C_{15}H_9BrN_4O_4S$	ber.	C 42.70	H 2.13	N 13.30
(421.2)	gef.	42.76	2.18	13.33

1H -N.M.R. ($CDCl_3$): δ = 8.76–8.65 (H-4); 7.60–7.44 (H-5, H-6);

7.86–7.74 (H-7); 8.06 (H-2'); 8.56–8.40 (H-3'); 9.20 (H-5'); 8.48 ($-CH=N-$); 11.40 ppm (NH); $J_{H-2', H-3'} = 11$ Hz; $J_{H-3', H-5'} = 3$ Hz.

3-Formyl-2-(2-pyridylamino)-1-benzothiophen (5):

Verbindung **3** (0.723 g, 3 mmol) und 2-Aminopyridin (0.282 g, 3 mmol) werden 24 h in Eisessig (20 ml) unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Vakuum sublimiert (bei 210–215°/76 torr); Ausbeute: 0.42 g (55%); gelbe Kristalle, F: 221°.

$C_{14}H_{10}N_2OS$	ber.	C 66.10	H 3.94	N 11.00
(254.2)	gef.	65.94	4.01	10.69

[1]Benzothien[3,2-c]chinolin (6a):

[1]Benzothien[3,2-c]chinolin-hydrobromid: Eine Lösung von **3** (0.723 g, 3 mmol) und Anilin (0.28 g, 3 mmol) in Eisessig (15 ml) wird über Nacht gerührt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und wäscht die gelben Kristalle mit Chloroform/Methanol; Ausbeute: 0.38 g (40%); F: 210°.

$C_{15}H_9NS$, HBr	ber.	C 57.00	H 3.17	N 4.43	S 10.11
(316.1)	gef.	56.00	3.23	4.31	9.78

[1]Benzothien[3,2-c]chinolin: Das Hydrobromid (0.158 g, 0.5 mmol) wird in wäbrig-methanolischer Ammoniak-Lösung 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag

wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum sublimiert (bei 135°/0.1 torr); Ausbeute: 0.11 g (95%); farblose Kristalle, F: 141°.

$C_{15}H_9NS$	ber.	C 76.55	H 3.83	N 5.95	S 13.62
(235.2)	gef.	76.54	3.85	5.76	13.32

2-Methyl-[1]benzothien[3,2-c]chinolin (6b):

2-Methyl-[1]benzothien[3,2-c]chinolin-hydrobromid: Eine Lösung von **3** (0.723 g, 3 mmol) und 4-Methylanilin (0.32 g, 3 mmol) in wasserfreiem Äthanol (20 ml) wird über Nacht unter Rückfluß gekocht. Der entstandene gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Äthanol gewaschen, getrocknet und zur Entfernung noch vorhandener Base mit Chloroform aufgeköcht. Der Rückstand wird abgesaugt und getrocknet; Ausbeute: 0.57 g (58%); F: ~210–250° (Zers., Tröpfchenbildung).

$C_{16}H_{11}NS$, HBr	ber.	C 58.20	H 3.64	N 4.24
(330.2)	gef.	58.28	3.65	3.98

2-Methyl-[1]benzothien[3,2-c]chinolin: Das Hydrobromid (0.33 g, 1 mmol) wird in Methanol (10 ml)/Wasser (10 ml) 30 min gerührt. Die entstandenen farblosen Kristalle werden abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet; Ausbeute: 0.23 g (92%); F: 179°.

$C_{16}H_{11}NS$	ber.	C 77.10	H 4.41	N 5.62
(249.2)	gef.	77.17	4.30	5.46

3,3'-o-Phenylenebis[iminomethyl]-di-([1]benzothiophen) (7):

Zu einer Lösung von **3** (0.723 g, 3 mmol) in Eisessig (20 ml) gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von o-Phenylendiamin (0.165 g, 1.5 mmol) in Eisessig (10 ml). Der entstandene gelbe Niederschlag wird abgesaugt und aus wasserfreiem Äthanol umkristallisiert; Ausbeute: 0.59 g (71%); F: 159–160°.

$C_{24}H_{14}Br_2N_2S_2$	ber.	C 52.00	H 2.52	N 5.06
(554.2)	gef.	52.08	2.55	4.83

2-Bromo-[1]benzothiophen-3-carbaldehyd-azin (8):

Verbindung **3** (0.361 g, 1.5 mmol) und Hydrazin-hydrat (24%, 0.3 g, 1.5 mmol) werden in Eisessig gelöst. Die bald anfallenden gelben Kristalle werden abgesaugt und aus Chloroform umkristallisiert; Ausbeute: 0.58 g (81%); F: 260°.

$C_{18}H_{10}Br_2N_2S_2$	ber.	C 45.10	H 2.09	N 5.86
(478.1)	gef.	44.99	2.08	5.65

Wir danken der BASF AG., Ludwigshafen/Rhein, dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie, sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, für die Förderung unserer Untersuchungen, den Herren Dr. A. Hotzel und F. Beran für die Massenspektren, Dr. H. Seel und W. Schubert für die 1H -N.M.R.-Spektren, der Bayer AG., Leverkusen, und der Hoechst AG., Frankfurt/M.-Höchst, für Chemikalien.

Eingang: 30. August 1976

¹ H. Heid, Diplomarbeit, Fakultät für Chemie der Universität Karlsruhe (TH).

² E. G. Werner, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **68**, 509 (1949).

³ E. Campaigne, *J. Heterocycl. Chem.* **2**, 231 (1965).

⁴ E. Campaigne, *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 107 (1970).

⁵ E. Campaigne, E. S. Neiss, *J. Heterocycl. Chem.* **3**, 46 (1966).