

Synthesen der 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure

Von

F. Sauter und A. Dzerovicz

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
A-1060 Wien, Getreidemarkt 9

(Eingegangen am 18. Dezember 1968)

2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure (**4**) wurde auf zwei verschiedenen Wegen hergestellt: durch Umsetzen von Thionaphthenchinon mit α -Chlor-phenylelessigsäure und Ringschlußreaktionen der als Zwischenprodukt isolierten *o*-(α -Carboxybenzylthio)-phenylglyoxylsäure (**2**), und durch Einführung einer Carboxylgruppe in das 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen über die durch *N*-Bromsuccinimid erhältliche 3-Bromverbindung (**6**) und anschließende *Grignard*reaktion.

Zusätzlich wird die Darstellung von zwei basischen Derivaten beschrieben.

*Syntheses of 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophene-3-carboxylic Acid*

2-Phenyl-benzo[*b*]thiophene-3-carboxylic acid was prepared on two different ways: by reaction of thionaphthenequinone with α -chloro-phenylacetic acid followed by cyclizations of the *o*-(α -carboxybenzylthio)-phenylglyoxylic acid, isolated as an intermediate, and by introduction of a carboxyl group into 2-phenyl-benzo[*b*]thiophene via the 3-bromo compound (prepared by means of *NBS*) and a *Grignard* reaction.

Additionally the preparation of two basic derivatives is described.

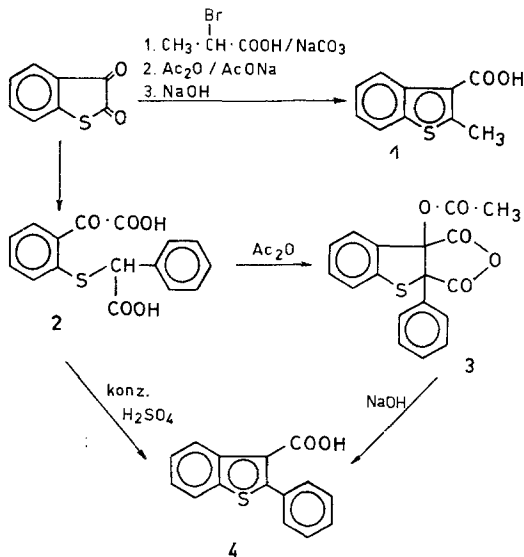
In Fortführung unserer Arbeiten über Synthesen von Benzo[*b*]thiophen-Derivaten¹ beschäftigten wir uns mit verschiedenen Wegen zur Gewinnung der 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure (**4**) und ihrer Derivate,

¹ Vorangehende Mitteilung über Benzo[*b*]thiophen-Derivate: F. Sauter, G. Sengtschmid und P. Stütz, Mh. Chem. **99**, 2403 (1968).

da diese Verbindungen wichtige Zwischenprodukte für weitere Synthesen bilden.

Der erste Darstellungsweg basierte auf der von *Bezdrík, Friedländer* und *Königer*² gemachten Beobachtung, daß Thionaphthenchinon (d. h. 2,3-Dioxo-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophen) durch Alkalien leicht eine Ringspaltung erleidet, und daß das dabei entstehende substituierte Thiophenolat durch Umsetzen mit Chloressigsäure die *o*-(Carboxymethylthio)-phenylglyoxylsäure liefert, die durch Einwirkung starker Kalilauge zu Benzo[*b*]thiophen-2,3-dicarbonsäure cyclisierbar ist.

Es wurde daher untersucht, ob Umsetzung von Thionaphthenchinon auch mit substituierten Halogenessigsäuren unter anschließender Cyclisierung zu den entsprechenden Benzo[*b*]thiophen-Derivaten möglich sei. Da bei der Umsetzung mit α -Brompropionsäure und der anschließenden Ringschlußreaktion tatsächlich 2-Methyl-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure (1) erhalten wurde, welche schon früher auf einem anderen Weg sowohl durch *Gaertner*³ wie auch durch unseren eigenen Arbeitskreis⁴ synthetisiert worden war, konnte dieser Weg auch zur Darstellung der 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure begangen werden:



Die dabei als Zwischenprodukt isolierte *o*-(α -Carboxybenzylthio)-phenylglyoxylsäure (2) gab mit Ac_2O und AcONa , d. h. unter Bedingun-

² *A. Bezdrík, P. Friedländer* und *P. Königer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 227 (1908).

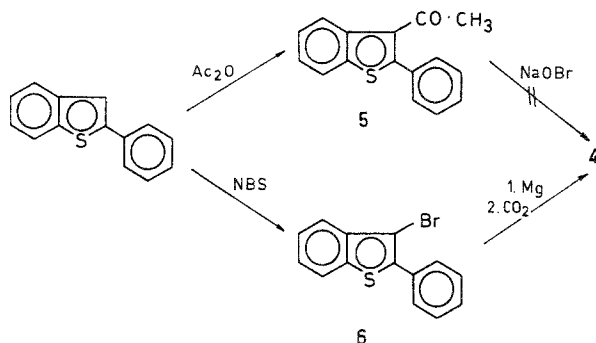
³ *R. Gaertner*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 766 (1952).

⁴ *F. Sauter, L. Golser* und *P. Stütz*, Mh. Chem. **98**, 2089 (1967).

gen, wie sie von *Hansch* und *Blondon*⁵ zur Synthese von 2-Methyl-thioindoxyl verwendet worden waren, ein cyclisches Anhydrid (3), das erst durch Erhitzen in 10proz. NaOH zur gewünschten 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure (4) zersetzt wurde. 4 konnte aber auch auf direkterem Weg, nämlich durch Behandeln von 2 mit konz. H₂SO₄ bei Raumtemp., erhalten werden.

Das für alle diese Reaktionen als Ausgangsmaterial benötigte Thionaphthenchinon wurde dadurch gewonnen, daß das im wesentlichen nach *Hansch* und *Lindwall*⁶ dargestellte Thioindoxyl nach *Pummerer*⁷ in das entsprechende p-Dimethylaminoanil übergeführt und dieses dann nach *Mayer*⁸ hydrolysiert wurde.

Ein anderer, zu 4 führender Syntheseweg verlief entsprechend folgendem Reaktionsschema:



Zunächst wurde durch die zuerst von *Banfield* und Mitarb.⁹ vorgeschlagene und später von *Dann* und *Kokorudz*¹⁰ genauer untersuchte Cyclodehydratisierung von Phenyl-phenacylsulfid das als Ausgangsmaterial benötigte 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen erhalten. Dessen Acetylierung mittels Ac₂O und AlCl₃ in Nitrobenzol lieferte ein analysenreines Monoacetylprodukt (5), das mit hoher Wahrscheinlichkeit als 2-Phenyl-3-acetyl-benzo[*b*]thiophen anzusprechen ist. Auf eine exaktere Strukturuntersuchung von 5 wurde verzichtet, da der oxydative Abbau mit NaOBr überhaupt keine Säure lieferte.

Daher wurde 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen mittels NBS zu 2-Phenyl-3-brombenzo[*b*]thiophen (6) bromiert, welches nach Grignardierung und Umsetzung mit CO₂ 4 lieferte.

⁵ C. *Hansch* und W. A. *Blondon*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1561 (1948).

⁶ C. *Hansch* und H. G. *Lindwall*, J. Org. Chem. **10**, 381 (1945).

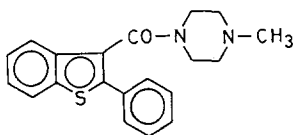
⁷ R. *Pummerer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 1370 (1910).

⁸ F. *Mayer*, Ann. Chem. **488**, 259 (1931).

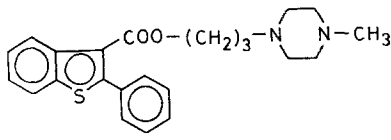
⁹ J. E. *Banfield*, W. *Davies*, N. W. *Gamble* und S. *Middleton*, J. Chem. Soc. [London] **1956**, 4791.

¹⁰ O. *Dann* und M. *Kokorudz*, Chem. Ber. **91**, 172 (1958).

Von den verschiedenen Folgereaktionen, die mit der 2-Phenyl-benzo[*b*]-thiophen-3-carbonsäure durchgeführt wurden, werden in diesem Zusammenhang nur zwei über das Säurechlorid zu den basischen Derivaten **7** und **8** führende im exper. Teil angegeben.



7



8

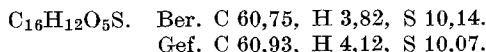
Experimenteller Teil

2-Methyl-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure (**1**)^{3, 4}

Eine heiße Lösung von 11,5 g Thionaphthenchinon und 11,7 g Na₂CO₃ in 100 ml H₂O wurde mit einer eiskalten Lösung versetzt, die aus 33,3 g α-Brompropionsäure und 50 ml H₂O unter Zusatz von 17,5 g Na₂CO₃ erhalten worden war. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Min. zum Sieden erhitzt, mit Aktivkohle gereinigt, abgekühlt, mit konz. HCl angesäuert und mehrfach ausgeäthert. Das orangefarbene Öl, welches die über CaCl₂ getrockneten Ätherlösungen zurückließen, wurde mit 15 g AcONa unter Erwärmen in 150 ml Ac₂O gelöst, 10 Min. zum Rückfluß erhitzt und in kaltes Wasser gegossen. Nach Zersetzen des überschüss. Ac₂O fielen 7,0 g einer grauen Kristallmasse aus, die in 100 ml 2*n*-NaOH und 50 ml Äthanol 10 Min. unter Rückfluß erhitzt wurde. Nach dem Erkalten und Ansäuern mit HCl fielen 3,7 g **1** aus; aus Benzol farblose Nadeln, Schmp. 194—196°.

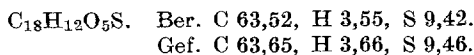
o-(α-Carboxybenzyl-thio)-phenylglyoxylsäure (**2**)

Eine heiße Lösung von 13,1 g Thionaphthenchinon und 12,7 g Na₂CO₃ in 115 ml H₂O wurde mit einer eiskalten Lösung, die aus 40,9 g α-Chlorphenylessigsäure, 19,1 g Na₂CO₃ und 175 ml H₂O bereitet worden war, 3 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf 20° wurde klar filtriert, mit 2*n*-HCl angesäuert, mehrfach ausgeäthert, und die vereinigten Ätherlösungen erschöpfend mit 40proz. KOH ausgeschüttelt. Aus dem stark alkalischen Extrakt kristallisierte im Eisschrank das K-Salz von **2**; es wurde abgesaugt und mit verd. HCl in **2** umgewandelt. Das Rohprodukt wurde aus Wasser (Aktivkohle) umkristallisiert: 14,2 g gelbe Nadeln, Schmp. 100—102°.



2-Phenyl-3-acetoxy-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophen-2,3-dicarbonensäureanhydrid (**3**)

4,5 g **2** und 5,0 g AcONa wurden unter Erwärmen in 90 ml Ac₂O gelöst, das Reaktionsgemisch 10 Min. unter Rückfluß erhitzt und anschließend in 750 ml kaltes Wasser gegossen. Nach Hydrolyse des überschüss. Ac₂O durch lebhaftes Rühren fiel das rohe gelbliche Anhydrid **3** aus; aus AcOH 3,8 g farblose Nadeln, Schmp. 148—149°.



*2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure (4) aus 3*

Eine Lösung von 4,6 g **3** in 100 ml 10proz. NaOH wurde 15 Min. zum Sieden erhitzt, anschließend auf 10° abgekühlt und mit konz. HCl angesäuert. Der weiße, voluminöse Niederschlag wurde aus AcOH umkristallisiert: 3,1 g farblose Kristalle, Schmp. 190°.

C₁₅H₁₀O₂S. Ber. C 70,85, H 3,96, S 12,61.

Gef. C 70,63, H 4,06, S 12,73.

*2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure (4) aus 2*

1,5 g **2** wurden portionsweise bei 25° in 50 ml konz. H₂SO₄ eingetragen, das Reaktionsgemisch 3 Min. gerührt, dann in 300 ml Wasser gegossen; die gelblichen Flocken wurden in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Aus dem Extrakt fielen mit 2*n*-HCl 0,8 g Rohprodukt, die durch Umkristallisieren aus Eisessig farbloses **4**, Schmp. 190° gaben; keine Schmelzpunktsdepression mit dem nach der vorstehend beschriebenen Methode gewonnenen Produkt.

*2-Phenyl-3(?)-acetyl-benzo[*b*]thiophen (5)*

10,5 g **2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen** in 200 ml Nitrobenzol wurden mit 5,1 g Ac₂O und 16,7 g gepulv. AlCl₃ versetzt und unter Schütteln klar in Lösung gebracht. Diese wurde 20 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen, dann auf Eiswasser gegossen und die organ. Phase nach Verdünnen mit Benzol abgetrennt. Die Benzollösung wurde durch mehrfaches Ausschütteln mit *n*-NaOH und Wasser gereinigt, dann das Benzol unter vermind. Druck und das Nitrobenzol durch Wasserdampfdestillation entfernt. Der verbleibende feste Rückstand wurde aus AcOH umkrist.: 8,3 g farblose Schuppen, Schmp. 182—183°.

C₁₆H₁₂OS. Ber. C 76,16, H 4,79, S 12,71.

Gef. C 76,19, H 4,69, S 12,55.

*2-Phenyl-3-brom-benzo[*b*]thiophen (6)*

Ein Gemisch aus 6,3 g **2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen**, 5,6 g N-Bromsuccinimid und 150 ml AcOH wurde 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Lösung in 1,5 l kaltes Wasser gegossen, das ausgefallene Öl ausgeäthert und die Ätherlösung bis zum Aufhören der CO₂-Entwicklung mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über CaCl₂ wurde der Äther abgedampft und der verbleibende ölige Rückstand bei 125—140° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr im Kugelrohr destilliert: 8,1 g farbloses, allmählich erstarrendes Öl.

C₁₄H₉BrS. Ber. C 58,15, H 3,14, Br 27,63.

Gef. C 58,04, H 3,28, Br 27,78.

*2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure (4) aus 6*

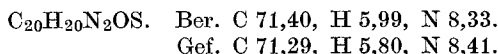
1,95 g Mg-Späne wurden unter leichtem Anwärmen mit 10 ml einer Lösung von 7,23 g **6** und 7,1 g CH₃J in 150 ml absol. Äther versetzt, und das Reaktionsgemisch nach Einsetzen der Reaktion tropfenweise so mit der Hauptmenge der Lösung versetzt, daß die Reaktion stets gleichmäßig in Gang blieb. Anschließend wurde noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, dann auf 10° abgekühlt und unter leichtem Kühlen ein lebhafter Strom

getrocknetes CO_2 30 Min. in die noch ungelöste Mg enthaltende Lösung eingeleitet, wobei ein feinpulvriger, weißer Niederschlag auftrat. Nach Zersetzen des Reaktionsgemisches mit Eis und 2*n*-HCl wurde die Ätherphase mit Wasser gewaschen und erschöpfend mit NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Ansäuern dieses Extraktes lieferte 3,8 g **4** in weißen Flocken; nach Umkrist. aus AcOH farblose Kristalle, Schmp. 190—191°.

2-Phenyl-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N'-methylpiperazid (7)

1,2 g **4** wurden durch 45min. Erhitzen unter Rückfluß mit 20 ml SOCl_2 in 40 ml *n*-Hexan und Eindampfen der Lösung unter vermind. Druck in das Säurechlorid übergeführt. Dieses wurde in 25 ml Benzol gelöst und mit einer Lösung von 1,4 g N-Methylpiperazin in 25 ml Benzol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt.

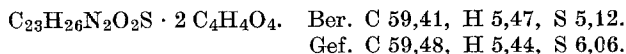
Aufarbeitung durch Absaugen, Eindampfen des Filtrates, Aufnehmen des Rückstandes mit Äther, Extrahieren dieser Lösung mit 2*n*-HCl, Versetzen des Extraktes mit überschüss. 40proz. KOH, Aufnehmen der Fällung in Äther, Trocknen der Ätherlösung mit K_2CO_3 und Eindampfen ergab 1,1 g einer glasigen Substanz; nach zweimaligem Umkrist. aus Ligroin unter Zusatz von wenig Benzol farblose Kristalle, Schmp. 117—119°.



2-Phenyl-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[3-(N'-methylpiperazinyl)-propyl]-ester (8)

1,2 g **4** wurden wie bei **7** in das Säurechlorid übergeführt und dieses durch Aufnehmen in 25 ml Benzol, Versetzen mit 1,6 g 3-(N'-Methylpiperazinyl)propanol, gelöst in 25 ml Benzol, und 1stdg. Erhitzen unter Rückfluß umgesetzt. Aufarbeiten nach der bei **7** beschriebenen Methode ergab 1,2 g Rohbase von **8** als rötlich-gelbe glasige Substanz.

Dimaleinat: feine, farblose Kristalle (aus Wasser), Schmp. 175—178°.



Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Alle Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden nach Kofler bestimmt.

Dem Institutsvorstand, Herrn o. Prof. Dr. O. Hromatka, danken wir für die Überlassung des Arbeitsgebietes.

Wir danken der Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien für die Förderung dieser Arbeit.