

Derivate des 3-Phenyl-benzo[*b*]thiophens

Von

F. Sauter und A. Dzerovicz

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

(Eingegangen am 6. Februar 1969)

2-Methylthio-benzophenon reagierte mit Chloressigsäure zu 3-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure und mit α -Chlorphenylessigsäure zu 2,3-Diphenyl-benzo[*b*]thiophen. 3-Phenyl-5-methoxy-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure wurde aus 3-Phenyl-5-amino-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure durch Verkochen des Diazoniumsalzes und Methylierung erhalten; ihr N-Methylpiperazid sowie 3 basisch substituierte Ester wurden dargestellt.

*Derivatives of 3-Phenylbenzo[*b*]thiophene*

2-Methylthio-benzophenone reacted with chloroacetic acid to 3-phenyl-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid and with α -chloro-phenylacetic acid to 2,3-diphenyl-benzo[*b*]thiophene. 3-Phenyl-5-methoxy-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid was prepared by diazotation of 3-phenyl-5-amino-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid and hydrolysis to the hydroxy compound followed by methylation; its N-methylpiperazide and three esters with basic substituents were synthesized.

Während sich unsere letzte Veröffentlichung über Benzo[*b*]thiophen-Derivate¹ mit der 2-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure beschäftigte, interessierten wir uns im Zuge der hier beschriebenen Arbeiten vor allem für Synthesen der isomeren 3-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure und ihrer Derivate.

¹ F. Sauter und A. Dzerovicz, Mh. Chem. **100**, 899 (1969).

² S. Middleton, Austral. J. Chem. **12**, 218 (1959); Chem. Abstr. **53**, 21871d (1959).

Vor allem war es unsere Absicht, die schon von *Middleton*² gewonnene 3-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure auf einem kürzeren Weg zugänglich zu machen. *Middleton* war von der 3-Phenyl-5-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure ausgegangen, die von *Angelini*³ durch eine Ringschlußreaktion von 2-(Carboxymethylthio)-5-nitro-benzophenon erhalten worden war, und hatte diese mit FeSO₄/NH₃ zur entsprechenden 5-Amino-Verbindung reduziert, welche durch Diazotieren und Reduktion die gewünschte Verbindung lieferte.

Der eigene Herstellungsweg ging dagegen von der Beobachtung von *Krollpfeiffer* und Mitarbeitern⁴ aus, daß substituierte 2-Methylthioacetophenone mit Chloressigsäure unter Abspaltung von CH₃Cl zu Benzo[*b*]thiophen-Derivaten cyclisierbar sind.

Durch eine ähnliche Reaktion waren schon von *Schuetz* und *Ciporin*⁵ 3-Aryl-5-chlor-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäuren erhalten worden. Für die in 5-Stellung unsubstituierte Verbindung, die von uns angestrebt wurde, konnte das als Zwischenprodukt benötigte 2-Methylthio-benzophenon (**1**) nicht analog *Schuetz* und *Ciporin* hergestellt werden.

Es wurde daher aus 2-Methylthio-benzoesäure (hergestellt nach⁶) über das Säurechlorid^{7, 8} in Abänderung der Methode von *Seidlova* und Mitarbeitern⁹ unter Ausbeuteverbesserung gewonnen und in einer Einstufen-Reaktion mit Chloressigsäure zur gewünschten Verbindung (**2**) cyclisiert*.

Umsetzung von **1** mit Hydroxylamin lieferte ein trennbares Oximgemisch (**3a** + **3b**). Die formelmäßige Zuordnung der Stereoisomeren konnte durch Beckmann-Umlagerung von **3b** zu dem auch auf anderem Weg erhältlichen (2-Methylthio-benzoyl)-anilid (**4**) erfolgen: das in wäßr. Äthanol schwerer lösliche Oxim **3b** enthält somit die HO-Gruppe *cis*-ständig in bezug auf den die Methylthio-Gruppe tragenden Phenylrest.

Diese Reaktion konnte auch zur Synthese des 2,3-Diphenyl-benzo[*b*]thiophens (**5**) verwendet werden: dazu wurde **1** statt mit Chloressigsäure

* Im Schema 1 zeigt der Pfeil versehentlich verkehrt (von **2** zu **1**).

² *C. Angelini*, Ann. Chim. [Rom] **47**, 705 (1957); Chem. Abstr. **52**, 1136 i (1959).

⁴ *F. Krollpfeiffer*, *K. L. Schneider* und *A. Wisfner*, Ann. Chem. **566**, 139 (1950).

⁵ *R. D. Schuetz* und *L. Ciporin*, J. Org. Chem. **23**, 206 (1958).

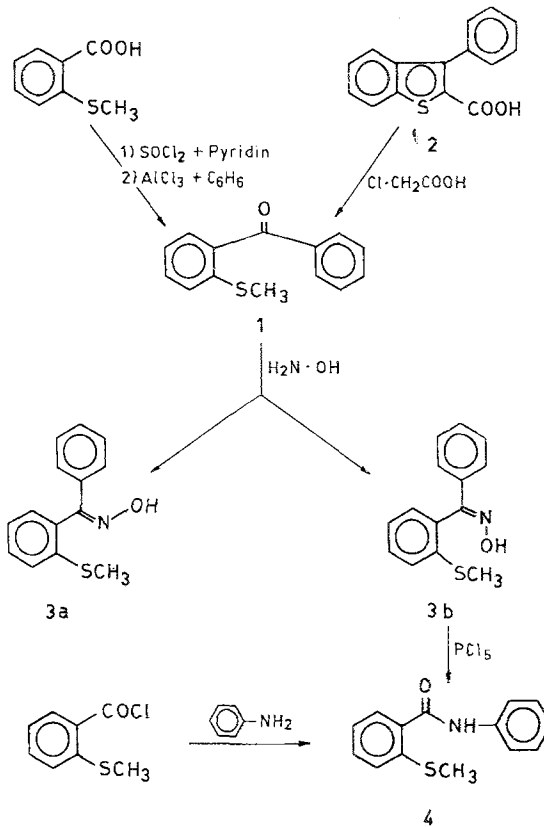
⁶ *A. Senning* und *S. Lawesson*, Acta chem. Scand. **14**, 2230 (1960).

⁷ *A. Kucman* und *T. Kremmer*, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **34**, 75 (1962); Chem. Abstr. **59**, 502 f (1963).

⁸ *E. W. McClelland* und *L. H. Warren*, J. Chem. Soc. [London] **1929**, 2621.

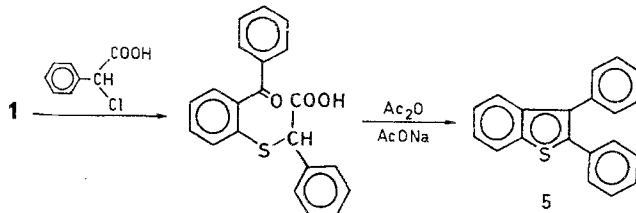
⁹ *V. Seidlova*, *J. Metysova*, *F. Hradil*, *Z. Votava* und *M. Protiva*, Česk. Farm. **14**, 75 (1965); Chem. Abstr. **62**, 11709 h (1965).

Reaktionsschema 1



mit α -Chlor-phenylessigsäure über die isolierbare Zwischenstufe des 2-(α -Carboxybenzyl-thio)-benzophenons umgesetzt (Reaktionsschema 2).

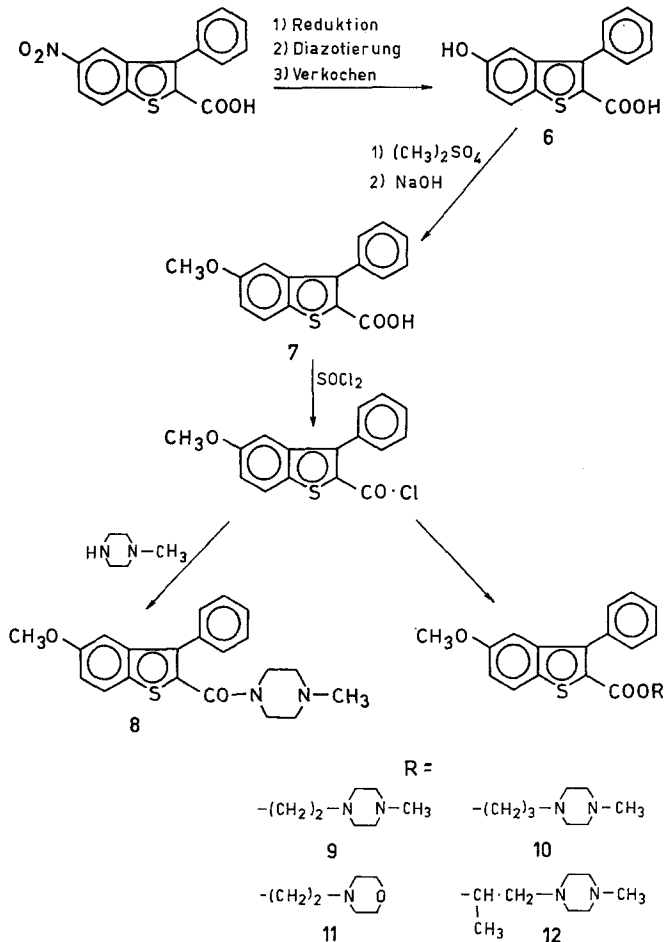
Reaktionsschema 2



Die Synthese der in unseren Arbeiten auch angestrebten Derivate der 3-Phenyl-5-methoxy-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure ging von der nach *Angelini*³ gewonnenen 3-Phenyl-5-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-carbon-

säure aus, welche ähnlich wie bei *Middleton*² zur Aminoverbindung reduziert, dann aber über die Diazoniumverbindung zur entsprechenden Hydroxyverbindung (6) verkocht und anschließend zur gewünschten 3-Phenyl-5-methoxy-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure (7) methyliert wurde. Deren Säurechlorid lieferte sowohl das Säureamid 8 als auch die Ester 9, 10, 11 und 12 (Reaktionsschema 3).

Reaktionsschema 3



Experimenteller Teil

2-Methylthio-benzophenon (1)

Eine Lösung von 24,8 g 2-Methylthio-benzoylchlorid in 175 ml absol. Benzol wurde mit 20,0 g AlCl_3 versetzt und das Gemisch 18 Stdn. bei Raum-

temp. gerührt. Nach Zersetzen mit Wasser wurde die Benzollösung mit verd. NaOH und Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und eingedampft. **1** destillierte bei 125—135° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr als gelbliches Öl (17,1 g).

C₁₄H₁₂OS. Ber. C 73,65, H 5,30, S 14,04.
Gef. C 73,65, H 5,27, S 13,93.

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

Eine Schmelze von 15,2 g **1** und 80,0 g Chloressigsäure wurde 10 Stdn. im Wasserbad erhitzt, anschließend in kaltes Wasser gegossen, die dabei auftretende Fällung ausgeäthert und die Ätherlösung erschöpfend mit NaHCO₃-Lösung extrahiert. Ansäuern der vereinigten Extrakte mit verd. HCl lieferte rohes **2**, das durch Umkrist. des Na-Salzes aus *n*-NaOH und anschließendes Ansäuern der wäbr. Lösung gereinigt wurde: 10,4 g **2**, nach Umkrist. aus Benzol unter Zusatz von *n*-Hexan farblose Nadeln, Schmp. 200° (Lit.²: Schmp. 200°).

2-Methylthio-benzophenon-oxim (**3**)

15,9 g **1** und 13,9 g NH₂OH · HCl wurden 4 Stdn. in 150 ml Pyridin unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Pyridinlösung unter vermind. Druck wurde der Rückstand mit 2*n*-HCl digeriert, wobei *syn*- und *anti*-Form von **3** gemeinsam auskristallisierten. Die Isolierung von *syn*-(2-Methylthio-phenyl)-phenyl-ketoxim (**3b**) erfolgte durch Umkrist. aus wäbr. Äthanol, wobei die Suspension noch warm abgesaugt wurde: 9,8 g farblose Plättchen, Schmp. 138—142°.

Beim Erkalten der Mutterlauge kristallisierten auch Nadeln des stereoisomeren Oxims **3a** neben den Plättchen von **3b** aus.

C₁₄H₁₃NOS. Ber. C 69,11, H 5,39, N 5,76, S 13,18.
Gef. C 69,20, H 5,42, N 5,90, S 13,05.

N-(2-Methylthio-benzoyl)-anilin (**4**)

a) durch Beckmann-Umlagerung von **3b**

1,7 g **3b** und 7,3 g PCl₅ wurden 3 Stdn. bei Raumtemp. in 60 ml absol. Äther gerührt. Dann wurde auf Eis gegossen, der Äther durch Überleiten eines Luftstromes ohne Erwärmen entfernt und das Produkt abgesaugt: nach Umkrist. aus Äthanol 1,0 g farblose Nadeln, Schmp. 149—150°.

b) durch Schotten—Baumann-Reaktion

4,6 g frisch destill. Anilin wurden in eine Lösung von 6,0 g NaOH in 100 ml H₂O eingetragen und mit 11,2 g 2-Methylthio-benzoylchlorid portionsweise unter Rühren versetzt. Anschließend wurde kurz erwärmt, nach dem Erkalten abgesaugt und aus Äthanol umkrist.: 8,7 g farblose Nadeln, Schmp. 150°.

C₁₄H₁₃NOS. Ber. C 69,11, H 5,39, N 5,76, S 13,18.
Gef. C 69,16, H 5,30, N 5,54, S 13,24.

Die nach a) und b) erhaltenen Verbindungen **4** zeigten keine Depression des Mischschmp. und gaben gleiche IR-Spektren.

2,3-Diphenyl-benzo[b]thiophen (5)

Eine Schmelze von 11,4 g **1** und 80,0 g α -Chlor-phenylessigsäure wurde 18 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wurde mit 2*n*-NaOH erhitzt, erkalten gelassen, mit 2*n*-HCl angesäuert und die dabei ausfallende, allmählich erhärtende Masse nach gründlichem Waschen und Trocknen mit 100 ml Ac_2O und 10 g wasserfr. $AcONa$ 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Hydrolyse des überschüss. Ac_2O 6,5 g kristallines Rohprodukt; nach Umkrist. aus Äthanol farblose Plättchen, Schmp. 113—114°.

$C_{20}H_{14}S$. Ber. C 83,88, H 4,93, S 11,20.
Gef. C 84,04, H 4,90, S 10,89.

3-Phenyl-5-hydroxy-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure (6)

5,4 g 3-Phenyl-5-amino-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure, 3,0 g Na_2CO_3 und 1,4 g $NaNO_2$ wurden in 200 ml Wasser eingetragen, und die so erhaltene Lösung in 250 ml 2*n*- H_2SO_4 bei 5° unter starkem Rühren einfließen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in 2,5 l sied. Wasser gegossen, die Lösung 15 Min. zum Sieden erhitzt, mit Aktivkohle gereinigt und erkalten gelassen: 4,1 g bräunliche Nadeln; nach Umkrist. aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle farblose Nadeln, Schmp. 232—233°.

$C_{15}H_{10}O_3S$. Ber. C 66,65, H 3,73, S 11,86.
Gef. C 66,78, H 3,96, S 11,71.

3-Phenyl-5-methoxy-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure (7)

14,9 g **6** wurden in verd. NaOH (6,6 g NaOH in 275 ml Wasser) eingetragen, 6,3 g Dimethylsulfat zugegeben, und das Reaktionsgemisch 5 Min. ohne Erwärmen geschüttelt. Nach Zusatz von weiteren 6,3 g Dimethylsulfat wurde 10 Min. bei 40° geschüttelt, wobei ein kristalliner Niederschlag des Methylesters von **7** auftrat. Dieser wurde durch Zugabe von 7,0 g NaOH in 20 ml Wasser und Erhitzen am Wasserbad hydrolysiert. Ansäuern der filtrierten und gekühlten Lösung mit 2*n*-HCl gab ein flockiges Rohprodukt von **7**. Reinigung durch Umkrist. des Na-Salzes von **7** aus *n*-NaOH und Ansäuern mit 2*n*-HCl gab 12,1 g **7**; nach Umkrist. aus Benzol unter Zusatz von *n*-Hexan grünlich-gelbe Kristalle, Schmp. 222°.

3-Phenyl-5-methoxy-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-N'-methylpiperazid (8)

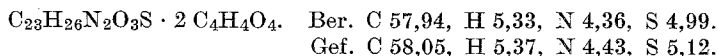
2,0 g **7** wurden mit 20 ml $SOCl_2$ in 40 ml *n*-Hexan 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde eingedampft, der ölige Rückstand in 50 ml absol. Benzol aufgenommen und mit einer Lösung von 2,0 g N-Methylpiperazin in 25 ml absol. Benzol versetzt. Nach 1stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde abgesaugt, das Filtrat mit 2*n*-HCl ausgeschüttelt, der Extrakt alkalisch gemacht, und das flockige Rohprodukt in Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wurde nach Trocknen über K_2CO_3 stark eingengt und heiß mit viel *n*-Hexan versetzt. Beim Erkalten kristallisierten 1,6 g **8** in farblosen Nadeln, Schmp. 156—157°.

$C_{21}H_{22}N_2O_2S$. Ber. C 68,83, H 6,05, N 7,64, S 8,75.
Gef. C 68,99, H 6,06, N 7,84, S 8,89.

3-Phenyl-5-methoxy-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)]-äthylester (9)

4,3 g **7** wurden mit 30 ml SOCl_2 in 60 ml *n*-Hexan wie bei **8** in das Säurechlorid von **7** verwandelt, dieses mit 4,3 g 1-Methyl-4-(2-hydroxyäthyl)-piperazin in zusammen 150 ml absol. Benzol umgesetzt. Reaktion und Aufarbeitung wie bei **8**, aber Rohbase ausgeäthert und Ätherlösung nach Trocknen über K_2CO_3 eingedampft: 4,1 g **9** als gelbliche, glasige Substanz.

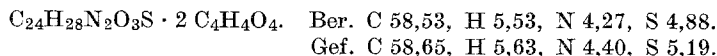
Dimaleinat: Hergestellt in Acetonlösung, nach Umkrist. aus Wasser farblose Kristalle, Zersp. 172—176°.



3-Phenyl-5-methoxy-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)]-propylester (10)

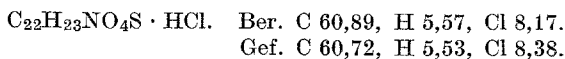
1,4 g **7** wurden mit 20 ml SOCl_2 in 40 ml *n*-Hexan wie bei **8** in das Säurechlorid von **7** verwandelt, dieses mit 1,6 g 1-Methyl-4-(3-hydroxypropyl)-piperazin in zusammen 60 ml absol. Benzol wie bei **9** umgesetzt: 2,1 g **10** als gelbliche, glasige Substanz.

Dimaleinat: Wie bei **9**; farblose Kristalle, Zersp. 177—181°.



3-Phenyl-5-methoxy-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-(2-morpholino)-äthylester (11)

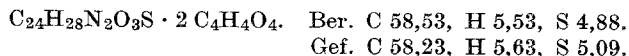
2,1 g **7** wurden mit 20 ml SOCl_2 in 40 ml *n*-Hexan wie bei **8** in das Säurechlorid von **7** verwandelt, und dieses mit 2,9 g 2-Morpholino-äthanol in zusammen 50 ml absol. Benzol wie bei **8** umgesetzt. Nach Eindampfen der filtrierten Lösung wurde der Rückstand in Äther aufgenommen, und die Ätherlösung mehrfach mit 2*n*-HCl geschüttelt, wobei das *Hydrochlorid* von **11** auskristallisierte. Durch zweimaliges Umkrist. aus Wasser unter Zugabe von 20 Vol% konz. HCl zur erkaltenden Lösung 2,3 g farblose Plättchen, Schmp. 204—206°.



3-Phenyl-5-methoxy-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-2'-[1-(4-methyl-1-piperazinyl)]-propylester (12)

2,1 g **7** wurden mit 20 ml SOCl_2 in 40 ml *n*-Hexan wie bei **8** in das Säurechlorid von **7** verwandelt, und dieses mit 3,6 g 1-Methyl-4-(2-hydroxypropyl)-piperazin in zusammen 60 ml absol. Benzol wie bei **9** umgesetzt: 3,0 g **12** als gelbliche, glasige Substanz.

Dimaleinat: Wie bei **9**; farblose Kristalle, Zersp. 165—169°.



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.