

# N-Substituierte 2-Methyl-3-aminoacetyl-benzo[*b*]thiophene und 2-Methyl-3-( $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -amino-äthyl)-benzo[*b*]thiophene

Von

F. Sauter und L. Golser

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 2. Juni 1967)

Bromierung von 2-Methyl-3-acetyl-benzo[*b*]thiophen ergab 2-Methyl-3-bromacetyl-benzo[*b*]thiophen, das beim Umsetzen mit Dimethylamin, Morpholin und N-Methylpiperazin die entsprechend basisch substituierten 3-Acetylverbindungen lieferte. Diese wurden mit  $\text{LiAlH}_4$  zu den  $\alpha$ -Hydroxyverbindungen reduziert.

In ähnlicher Weise wurde auch 3-Diäthylaminoacetyl-benzo[*b*]thiophen dargestellt.

Bromination of 2-methyl-3-acetyl-benzo[*b*]thiophene gave 2-methyl-3-bromacetyl-benzo[*b*]thiophene, which reacted with dimethylamine, morpholine and N-methylpiperazine to give the corresponding base-substituted 3-acetyl derivatives. These were reduced by  $\text{LiAlH}_4$  to the  $\alpha$ -hydroxy compounds.

Similarly 3-diethylaminoacetyl-benzo[*b*]thiophene was synthesized.

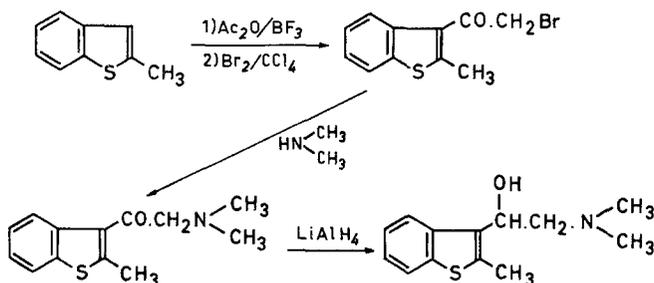
Die im Zuge unserer Arbeiten über substituierte Benzo[*b*]thiophenderivate<sup>1</sup> ebenfalls angestrebten Titelverbindungen wurden auf folgendem Weg hergestellt:

Benzo[*b*]thiophen wurde nach<sup>2</sup> mit Butyllithium metalliert und mit Dimethylsulfat methyliert. Friedel-Crafts-Acylierung des so erhaltenen 2-Methyl-benzo[*b*]thiophens mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  und Bortrifluorid-ätherat lieferte in guter Ausbeute 2-Methyl-3-acetylbenzo[*b*]thiophen (1), welches bereits

<sup>1</sup> Erste Arbeit über dieses Thema: F. Sauter und P. Stütz, Mh. Chem. **98**, 1962 (1967).

<sup>2</sup> E. N. Karaulova, D. Sh. Meilanova und G. D. Gal'pern, J. obschtsch. Chim. **30**, 3292 (1960); Chem. Abstr. **55**, 19892 a (1961).

unter etwas anderen Bedingungen von *Pailer* und *Romberger*<sup>3</sup> gewonnen worden war. Bromieren von **1** in CCl<sub>4</sub> ergab in guter Ausbeute 2-Methyl-3-bromacetyl-benzo[*b*]thiophen (**2**), das mit sekundären Aminen (Dimethylamin, Morpholin, N-Methylpiperazin) zu N-substituierten 2-Methyl-3-aminoacetyl-benzo[*b*]thiophenen reagierte. Diese wurden mittels LiAlH<sub>4</sub> zu N-substituierten 2-Methyl-3-( $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -amino-äthyl)-benzo[*b*]thiophenen reduziert. Das nachstehende Reaktionsschema zeigt diese Reaktionsfolge an Hand des Beispiels der Dimethylamino-Substitution:



Ein gleichartiger Syntheseweg für entsprechende Benzo[*b*]thiophenderivate, welche in 2-Stellung keine Methylgruppe tragen, ist zwar prinzipiell möglich und wurde in einem Fall (Verbdg. **9**) auch von uns begangen, stößt aber aus praktischen Gründen auf Schwierigkeiten: bei der Friedel-Crafts-Acetylierung von Benzo[*b*]thiophen auch in merklichen Mengen das von diesem nur schwer abtrennbare 2-Acetylbenzo[*b*]thiophen.

*Royer* und Mitarb.<sup>4</sup>, die diese Reaktion beschrieben haben, führten die Isomerentrennung mittels fraktionierter Kristallisation aus Alkohol durch, doch dürfte zumindest das dabei gleichzeitig isolierte 2-Acetylbenzo[*b*]thiophen noch nicht völlig rein gewesen sein: sein Schmelzpunkt liegt mit 45° deutlich unter dem von 88 bis 89° eines 2-Acetylbenzo[*b*]thiophens, das von *Martynoff*<sup>5</sup> durch Umsetzen von *o*-Mercaptobenzaldehyd (als Na-Salz) mit Chloraceton und anschließende Cyclisierung erhalten worden war.

In unseren eigenen Arbeiten wurde die fraktionierte Kristallisation aus Äthanol zwar ebenfalls mehrfach angewendet, doch konnte das gewünschte 3-Acetylbenzo[*b*]thiophen besser durch fraktioniertes Ausfrieren aus dem Ketongemisch erhalten werden.

<sup>3</sup> *M. Pailer* und *E. Romberger*, Mh. Chem. **92**, 677 (1961).

<sup>4</sup> *R. Royer*, *P. Demerseman* und *A. Cheutin*, Bull. Soc. chim. France **1961**, 1534.

<sup>5</sup> *M. Martynoff*, C. R. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **234**, 736 (1952).

Das durch anschließende Bromierung nach<sup>6</sup> erhaltene 3-Bromacetylbenzo[*b*]thiophen wurde mit Diäthylamin zum 3-Diäthylaminoacetylbenzo[*b*]thiophen (9) umgesetzt.

### Experimenteller Teil

#### 2-Methyl-3-acetyl-benzo[*b*]thiophen (1)

Eine Lsg. von 144,0 g 2-Methylbenzo[*b*]thiophen in 150 ml  $Ac_2O$  wurde bei Raumtemp. mit 29,0 g  $BF_3$ -Diätherat versetzt,  $3\frac{1}{2}$  Std. bei 60—65° (Badtemp.) gerührt und anschließend in Wasser gegossen. Nach Alkalischnachen mit NaOH wurde das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Destillation bei 120—129° (Luftbadtemp.) und 1 Torr lieferte 158,3 g schwach gelbliche Kristalle. Nach Umkrist. aus Methanol farblose Kristalle. Schmp. 69°.

$C_{11}H_{10}OS$ . Ber. C 69,44, H 5,30. Gef. C 69,55, H 5,45.

#### 2-Methyl-3-bromacetyl-benzo[*b*]thiophen (2)

Eine Lsg. von 6,0 g 2-Methyl-3-acetyl-benzo[*b*]thiophen (1) in 100 ml  $CCl_4$  wurde unter Rühren tropfenweise mit einer Lsg. von 5,7 g  $Br_2$  in 45 ml  $CCl_4$  versetzt und anschließend 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdest. des  $CCl_4$  und Umkrist. aus  $CCl_4$ —Petroläther 7,0 g farblose Kristalle. Schmp. 85°.

$C_{11}H_9BrOS$ . Ber. C 49,08, H 3,37, Br 29,69.  
Gef. C 49,29, H 3,51, Br 29,81.

#### 2-Methyl-3-dimethylaminoacetyl-benzo[*b*]thiophen (3)

Lösungen von 3,0 g 2-Methyl-3-bromacetyl-benzo[*b*]thiophen (2) in 30 ml Benzol und von 2,5 g  $HN(CH_3)_2$  in 50 ml Benzol wurden vereinigt und nach 1 Stde. Stehen bei Raumtemp. 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der weiße Niederschlag wurde abgesaugt, das Filtrat mit Äther verdünnt und mit 0,5 *n*-HCl erschöpfend extrahiert. Alkalischnachen der sauren Lösung, Ausäthern und Abdest. des über  $K_2CO_3$  getrockneten Äthers lieferte 2,1 g rohes 3 als gelbliches Öl, das bei nochmaliger Destillation (bei 108—115° [Luftbadtemp.] und  $10^{-3}$  Torr) farblos überging;  $n_{20}$ : 1,6038.

$C_{13}H_{15}NOS$ . Ber. C 66,92, H 6,48, N 6,00.  
Gef. C 67,10, H 6,02, N 5,96.

*Hydrochlorid*: Durch Einleiten von HCl-Gas in die Ätherlsg. von 3. Nach Umkrist. aus Äthanol farblose Krist., Zersp. 215—221°.

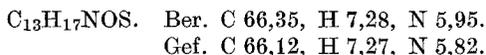
$C_{13}H_{15}NOS \cdot HCl$ . Ber. Cl 13,14. Gef. Cl 13,24.

#### 2-Methyl-3-( $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -dimethylamino-äthyl)-benzo[*b*]thiophen (4)

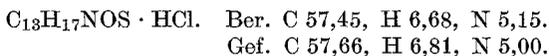
0,5 g  $LiAlH_4$  wurden in 60 ml absol. Äther bei Raumtemp. gerührt und innerhalb von 15 Min. mit einer Lsg. von 1,5 g 2-Methyl-3-dimethylaminoacetylbenzo[*b*]thiophen (3) in 30 ml absol. Äther versetzt. Nach 3 Std. Rühren bei Rückflußtemp. wurde mit Wasser und 2*n*-HCl zersetzt, der Äther

<sup>6</sup> V. V. Ghaisas und B. D. Tilak, J. sci. ind. Res. (New Delhi), B 14, 11 (1955); Chem. Zbl. 128, 4678 (1957).

mit 2*n*-HCl erschöpfend extrahiert und die vereinigten sauren Lösungen nach Zusatz von 4 g Weinsäure mit NaOH alkalisch gemacht. Mehrfaches Ausäthern, Trocknen der Ätherlsg. über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Eindampfen gab 1,5 g rohes 4 als farbloses Öl, das bei 108—116° (Luftbadtemp.) und 10<sup>-3</sup> Torr destilliert wurde; *n*<sub>20</sub> = 1,5969.

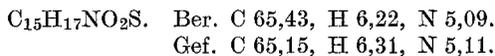


*Hydrochlorid*: Durch Einleiten von HCl-Gas in die Ätherlsg. von 4. Nach Umkrist. aus Äthanol—Äther farblose Kristalle: Zersp. 198—204° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab ca. 160°).

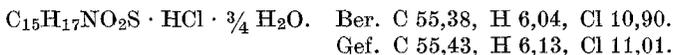


#### 2-Methyl-3-(morpholinyl-acetyl)-benzo[b]thiophen (5)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei Vbdg. 3. Ansatz: 4,0 g 2-Methyl-3-bromacetylbenzo[b]thiophen (2) und 7,3 g Morpholin in 100 ml Benzol. 2 Stdn. Erhitzen bei Rückflußtemp. liefert 3,7 g rohes 5 als gelbliches, kristallisierendes Öl (Schmp. 56°).



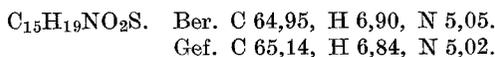
*Hydrochlorid*: Durch Einleiten von HCl-Gas in die Ätherlsg. von 5. Nach zweimaligem Umkrist. aus Äthanol—Äther farblose Kristalle. Zersp. ab 180° (nach Veränderungen in der Kristallstruktur ab 120°).



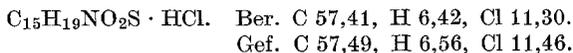
#### 2-Methyl-3-( $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -morpholinyl-äthyl)-benzo[b]thiophen (6)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei 4. 2,5 g LiAlH<sub>4</sub> in 100 ml absol. Äther, 3,5 g 2-Methyl-3-(morpholinyl-acetyl)-benzo[b]thiophen (5) in 40 ml absol. Äther. 2 Stdn. Erhitzen unter Rückfluß; Komplexbdg. des Al<sup>3+</sup> durch 10 g Weinsäure.

3,2 g Rohprodukt von 6 als farbloses, bald kristallisierendes Öl. Nach Umkrist. aus Toluol—Petroläther 2,9 g farblose Kristalle. Schmp. 117°.



*Hydrochlorid*: Durch Einleiten von HCl-Gas in die Ätherlsg. von 6. Nach Umkrist. aus Äthanol—Äther farblose Kristalle. Schmp. 215—217° unter geringer Zers. (Veränderung der Kristallstruktur ab 150°).



#### 2-Methyl-3-(*N'*-methylpiperazinyl-acetyl)-benzo[b]thiophen (7)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei Verbdg. 3. Ansatz: 4,0 g 2-Methyl-3-bromacetylbenzo[b]thiophen (2) und 5,9 g *N*-Methylpiperazin in 120 ml Benzol. 2 Stdn. Erhitzen bei Rückflußtemp. gibt 3,6 g rohes 7 als gelbliches, im Kühlschrank kristallisierendes Öl (Schmp. 57—59°).

*Dimaleinat*: Durch Vereinigen der heißen, konz. Äthanol-Lsgn. von **7** und von Maleinsäure dichter, weißer Niederschlag. Nach Umkrist. aus Äthanol 2,9 g farblose Kristalle. Schmp. 186—188°.

$C_{16}H_{20}N_2OS \cdot 2 C_4H_4O_4$ . Ber. C 55,38, H 5,42, N 5,38.

Gef. C 55,78, H 5,51, N 5,28.

*2-Methyl-3-[ $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -(N'-methylpiperazinyl)-äthyl]-benzo[b]thiophen (8)*

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **4**. Ansatz: 0,9 g  $LiAlH_4$  in 100 ml absol. Äther, 2,8 g 2-Methyl-3-(N'-methylpiperazinyl-acetyl)benzo[b]thiophen (**7**) in 30 ml absol. Dioxan. 2 Stdn. Erhitzen unter Rückfluß; Komplexbdg. des  $Al^{3+}$  durch 8 g Weinsäure. 2,8 g Rohprodukt von **8** als gelbliches Öl. 2,6 g **8** dest. bei 144—152° (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr als farbloses Öl.

$C_{16}H_{22}N_2OS$ . Ber. C 66,17, H 7,64, N 9,65.

Gef. C 66,11, H 7,65, N 9,72.

*Dimaleinat*: Durch Vereinigen der heißen, konz. Äthanol-Lsgn. von **8** und von Maleinsäure kristalliner Niederschlag; nach Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle. Schmp. 182°.

$C_{16}H_{22}N_2OS \cdot 2 C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ . Ber. C 54,23, H 5,88, N 5,27.

Gef. C 54,40, H 6,03, N 5,14.

*3-Diäthylaminoacetyl-benzo[b]thiophen (9)*

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **3**. Ansatz: 6,8 g 3-Bromacetyl-benzo[b]thiophen in 150 ml Benzol und 7,7 g Diäthylamin. 2 Stdn. Erhitzen bei Rückflußtemp.

4,1 g Rohprodukt von **9** als gelbliches Öl.

*Hydrochlorid*: Durch Einleiten von HCl-Gas in die Ätherlsg. von **9**. Nach Umkrist. aus Äthanol—Äther farblose Kristalle. Zers. ab 210°.

$C_{14}H_{17}NOS \cdot HCl$ . Ber. C 59,25, H 6,39, N 4,94.

Gef. C 59,16, H 6,38, N 5,01.

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

Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert.

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