

## 5,6-Dimethoxy- und [4,5,6-Trimethoxy-benzo[*b*]-thienyl-(3)]-acylamine

Von

F. Sauter, G. Sengstschmid und P. Stütz

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien\*

(Eingegangen am 2. Februar 1968)

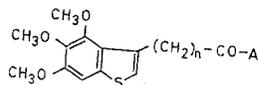
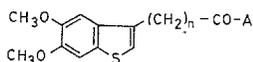
Umsetzung von 5,6-Dimethoxy- und [4,5,6-Trimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-essigsäure mit  $\text{PCl}_5$  lieferte die methoxy-substituierten [Benzo[*b*]thienyl-(3)]-essigsäurechloride, die mit sekundären Aminen zu den entsprechenden Amiden reagierten.

Die homologen Verbindungen mit einer  $\text{C}_3$ -Brücke wurden durch *Arndt—Eistert*-Reaktion des Diazomethylketons in Gegenwart der entsprechenden sekundären Amine erhalten.

Reaction of 5,6-dimethoxy- and [4,5,6-trimethoxybenzo[*b*]thienyl-(3)]-acetic acid with  $\text{PCl}_5$  gave the methoxy-substituted [benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetic acid chlorides, which reacted with secondary amines to the corresponding amides.

The homologous compounds with a  $\text{C}_3$ -bridge were synthesized via *Arndt—Eistert* reaction of the diazomethyl ketone in presence of the corresponding secondary amines.

Nachdem wir schon in vorhergegangenen Veröffentlichungen<sup>1</sup> über Benzo[*b*]thiophenderivate auch eine Reihe methoxysubstituierter Verbindungen beschrieben haben, betrifft die vorliegende Arbeit nunmehr Di- und Trimethoxy-Verbindungen der folgenden allgemeinen Formeln:

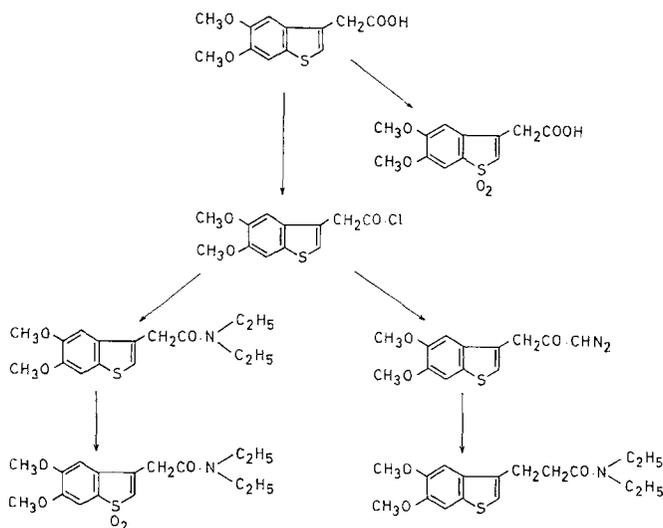


( $n = 1$  oder  $2$ , und A stellt den Rest eines sekundären Amins dar, d. h. entweder eines Dialkylamins oder eines entsprechenden N-Heterocyclus)

\* A-1060 Wien VI, Getreidemarkt 9.

<sup>1</sup> Letzte Veröffentlichung über Benzo[*b*]thiophen-Derivate aus unserem Arbeitskreis: F. Sauter und P. Stütz, Mh. Chem. 99, 715 (1968).

Als Ausgangsmaterialien dienen die [5,6-Dimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-essigsäure sowie die [4,5,6-Trimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-essigsäure, deren Darstellung schon früher von uns beschrieben wurde<sup>2</sup>. Ähnlich wie bei den in unserer Arbeitsgruppe bereits hergestellten 6-Methoxy-benzo[*b*]thiophen-Derivaten<sup>3</sup> wurden die 5,6-Di- und [4,5,6-Trimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-essigsäureamide durch direkte Umsetzung der Säurechloride mit den entsprechenden sekundären Aminen [Dimethylamin, Diäthylamin, Piperidin, N-Methylpiperazin sowie N-(*o*-Methoxyphenyl)-piperazin] gewonnen.



In der Reihe der 5,6-Dimethoxy-Verbindungen gelang eine Kettenverlängerung durch *Arndt—Eistert*-Reaktion des Diazomethylketons in Gegenwart der entsprechenden sekundären Amine.

Da allgemein die zu Diazomethylketon-Synthesen verwendeten Säurechloride einen hohen Reinheitsgrad aufweisen, nach Möglichkeit sogar destilliert werden sollen<sup>4</sup>, das vorliegende [5,6-Dimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-essigsäurechlorid aber nicht destillierbar ist und sich schon bei niederen Temperaturen zersetzt, traten anfänglich erhebliche Schwierigkeiten auf. Durch Reihenversuche wurde festgestellt, daß das Säurechlorid sowohl als Rohprodukt wie in Lösung ab 35° langsam verharzt. Ein für die vorliegende Reaktion ausreichender Reinheitsgrad konnte durch mehrfaches Umfällen mittels Petroläther aus der Benzollösung erreicht werden.

<sup>2</sup> F. Sauter und P. Stütz, Mh. Chem. **98**, 1962 (1967).

<sup>3</sup> F. Sauter und F. Ecker, Mh. Chem. **99**, 610 (1968).

<sup>4</sup> W. E. Bachmann und W. S. Struve, Org. Reactions **1**, 47 (1942).

Das nebenstehende Reaktionsschema zeigt die beiden Darstellungswege zu den Acetyl- bzw. Propionyl-Derivaten an Hand der Diäthylamino-Produkte der 5,6-Dimethoxy-Reihe sowie zwei Oxydationsreaktionen zu den entsprechenden Sulfonen.

### Experimenteller Teil

#### [5,6-Dimethoxy-benzo[b]thienyl-(3)]-essigsäurechlorid (1)

10,0 g [5,6-Dimethoxy-benzo[b]thienyl-(3)]-essigsäure wurden in 400 ml absol. Benzol mit 8,54 g  $\text{PCl}_5$  10 Min. unter Eiskühlung und anschließend ca. 30 Min. bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtrieren wurde die Lösung unter vermind. Druck bei  $30^\circ$  zur Trockene destilliert, der gelbe, kristalline Rückstand in wenig absol. Benzol aufgenommen, die Lösung mit Aktivkohle gereinigt, und das Produkt mit Petroläther (*PÄ*) ausgefällt. Nach nochmaligem Umfällen aus Benzol mit *PÄ* gelbliche, lange Nadeln, Zersp.  $119\text{--}124^\circ$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClO}_3\text{S}$ . Ber. Cl 13,10. Gef. Cl 13,47.

#### *N*-{[5,6-Dimethoxy-benzo[b]thienyl-(3)]-acetyl}-dimethylamin (2)

5,0 g [5,6-Dimethoxy-benzo[b]thienyl-(3)]-essigsäure und 4,3 g  $\text{PCl}_5$  wurden in 100 ml absol. Benzol 20 Min. bei Raumtemp. gerührt, dann die Lösung filtriert, unter vermind. Druck schonend eingedampft und das Rohprodukt von **1** in eine Lösung von 2,0 g Dimethylamin in 100 ml absol. Benzol eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stde. bei Raumtemp. geschüttelt, filtriert und das Filtrat unter vermind. Druck eingedampft: 5,1 g Rohprodukt von **2**, welches bei  $200\text{--}210^\circ$  (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr im Kugelrohr destillierte.

Das Produkt wurde in diesem Zustand für weitere Reaktionen verwendet<sup>5</sup>.

#### *N*-{[5,6-Dimethoxy-benzo[b]thienyl-(3)]-acetyl}-diäthylamin (3)

Aus 9,1 g [5,6-Dimethoxy-benzo[b]thienyl-(3)]-essigsäure und 7,6 g  $\text{PCl}_5$  wurde, wie beschrieben, das Rohprodukt von **1** hergestellt und dieses in 200 ml absol. Benzol mit 7,9 g Diäthylamin durch 2 Stdn. Schütteln bei Raumtemp. umgesetzt. Nach Filtrieren und Eindampfen der Lösung unter vermind. Druck erstarrte der Rückstand zu derben, schmutzigweißen Kristallen. Nach zweimal. Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp.  $137\text{--}138^\circ$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ . Ber. C 62,51, H 6,89. Gef. C 62,64, H 6,92.

#### *N*-{[5,6-Dimethoxy-benzo[b]thienyl-(3)]-acetyl}-piperidin (4)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **2**.

Ansatz: 14,5 g [5,6-Dimethoxy-benzo[b]thienyl-(3)]-essigsäure und 12,4 g  $\text{PCl}_5$  in 160 ml absol. Benzol; 14,1 g Piperidin in 200 ml absol. Benzol; Roh-

<sup>5</sup> Veröffentlichung in Vorbereitung.

ausbeute: praktisch quantitativ. Reinigung durch Kugelrohrdest. bei 190° (Luftbadtemp.) und 10<sup>-3</sup> Torr gab ein gelbliches, viskoses Öl, das glasig erstarrte. Das Produkt wurde in diesem Zustand für weitere Reaktionen verwendet<sup>5</sup>.

*N*-Methyl-*N'*-{[5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-piperazin (5)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei 2. Ansatz: 9,5 g [5,6-Dimethoxybenzo[*b*]thienyl-(3)]-essigsäure und 7,8 g PCl<sub>5</sub>; 8,0 g *N*-Methylpiperazin in 200 ml absol. Benzol; Ausb.: 10,0 g Rohprodukt.

Reinigung durch Kugelrohrdestillation bei 210—220° (Luftbadtemp.) und 10<sup>-3</sup> Torr; nach Umkrist. aus Benzol—*PÄ* gelbliche Kristalle, Schmp. 77—85°.

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. N 8,38, S 9,59. Gef. N 8,27, S 9,53.

*N*-(*o*-Methoxyphenyl)-*N'*-{[5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-piperazin (6)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei 2. Ansatz: 3,5 g [5,6-Dimethoxybenzo[*b*]thienyl-(3)]-essigsäure und 3,1 g PCl<sub>5</sub> in 70 ml absol. Benzol; 5,5 g *N*-(*o*-Methoxyphenyl)-piperazin in 100 ml absol. Benzol; nach Abdest. des Lösungsmittels verblieb das Rohprodukt von 6 in praktisch quantit. Ausb. (5,8 g) als braune, glasige Substanz. Reinigung: nach Kristallisation in *THF*—*PÄ* und Umkrist. aus Methanol farblose Plättchen, Schmp. 137—138°.

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Ber. C 64,77, H 6,14, N 6,57.  
Gef. C 64,92, H 6,29, N 6,58.

3-Carboxymethyl-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (7)

3,0 g [5,6-Dimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-essigsäure wurden in 40 ml *AcOH* und 20 ml 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 Stde. am kochenden Wasserbad erhitzt, dann die Reaktionslösung unter vermind. Druck am Wasserbad auf 40 ml eingengt und 7 durch Zusatz von 250 ml H<sub>2</sub>O ausgefällt. Nach Umkrist. aus Äthanol 1,6 g farblose, feinkristalline Nadeln, Schmp. 228—231°.

3-(*N,N*-Diäthyl-carbamoylmethyl)-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (8)

6,0 g 3 wurden in 30 ml *AcOH* und 20 ml 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 Min. am kochenden Wasserbad erhitzt. Nach schonendem Einengen der Lösung auf etwa 20 ml wurde 8 mit 300 ml Wasser ausgefällt. Nach zweimaligem Umkrist. aus Äthanol sowie nach Umkrist. aus Benzol 3,4 g farblose, lange Nadeln, Schmp. 174—176°.

{[5,6-Dimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-methyl}-diazomethylketon (9)

Zu einer äther. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung (aus 32,0 g *N*-Nitrosomethylharnstoff) wurde innerhalb von 30 Min. eine Lösung von 9,7 g schmelzpunktreinem 1 in 100 ml absol. Benzol bei —8° unter Rühren zutropfen gelassen und das Reaktionsgemisch noch 3 Stdn. bei Raumtemp. weitergerührt. Das in feinen, farblosen Kristallen ausgefallene 9 wurde abgesaugt und das Filtrat zur

Gewinnung der Hauptmenge unter vermind. Druck bei ca. 40° eingedampft: 9,1 g Gesamtausbeute.

Nach Umkrist. aus Benzol—Äther farblose Nadeln, Zersp. 123°.

*N*-{ $\beta$ -[5,6-Dimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-propionyl}-diäthylamin (10)

Eine Lösung von 4,9 g **9**, 7,4 g Diäthylamin und 120 ml Dioxan wurde im Verlauf von 40 Min. mit 10 ml einer 10proz. wäbr. AgNO<sub>3</sub>-Lösung unter Rühren versetzt, wobei die Temp. auf ca. 40° anstieg. Nach dem Ende der N<sub>2</sub>-Entwicklung wurde 30 Min. auf ca. 80° erwärmt, dann die Lösung über Hyflo-Filterhilfe filtriert und auf 30 ml eingengt. Beim Versetzen mit 240 ml Wasser fiel **10** als gelbliches Öl aus, das in Äther aufgenommen wurde. Die wäbr. Phase wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gesättigt und ausgeäthert, die vereinigten Ätherlösungen über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und eingedampft: 4,9 g gelbliches, viskoses Öl, das für weitere Reaktionen in diesem Zustand verwendet wurde<sup>5</sup>.

*N*-Methyl-*N*'-{ $\beta$ -[5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-propionyl}-piperazin (11)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **10**. Ansatz: 2,1 g **9** und 4,0 g *N*-Methylpiperazin in 80 ml Dioxan; 12 ml 10proz. wäbr. AgNO<sub>3</sub>-Lösung.

Die Ätherlösung von **11** wurde mit 2*n*-HCl erschöpfend extrahiert, die vereinigten sauren Lösungen mit verd. NaOH alkalisch gemacht und die ausgefallte Base ausgeäthert. Nach Trocknen über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Abdest. des Äthers verblieben 1,1 g **11** als viskoses, gelbliches Öl.

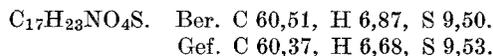
*Maleinat*: durch Versetzen einer möglichst konz. Lösung von **11** in Aceton mit einem Überschuß Maleinsäure und Zugabe von Äther; nach Umkrist. aus Äthanol—Äther und Aceton—Di-*n*-butyläther farblose Kristalle, Schmp. 159—160°.



*N*-{[4,5,6-Trimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-diäthylamin (12)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **2**. Ansatz: 4,3 g [4,5,6-Trimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-essigsäure und 4,2 g PCl<sub>5</sub> in 50 ml absol. Benzol; 2,9 g Diäthylamin in 70 ml absol. Benzol.

Reinigung durch Kugelrohrdestillation bei 170—180° (Luftbadtemp.) und 10<sup>-3</sup> Torr gab 4,0 g zu gelblichen Kristallen (Schmp. 82—84°) erstarrendes Öl.



*N*-(*o*-Methoxyphenyl)-*N*'-{[4,5,6-trimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-piperazin (13)

5,0 g [4,5,6-Trimethoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)]-essigsäure wurden in 60 ml absol. Benzol mit 3,8 g PCl<sub>5</sub> 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdest. des Lösungsmittels unter vermind. Druck bei 50° wurde das so erhaltene Säurechlorid in 50 ml absol. Benzol aufgenommen und zu einer gerührten Suspension von 15 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in einer Lösung von 6,5 g *N*-(*o*-Methoxyphenyl)-piperazin in 100 ml absol. CHCl<sub>3</sub> bei Rückflußtemp. zugetropft. Nach 30 Min. Erhitzen unter Rückfluß wurde filtriert, der Rückstand mit Äther und das

Filtrat mit schwach alkalischem Wasser gewaschen. Durch Trocknen über  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Abdest. des Lösungsmittels und Überschichten des Rückstandes mit wenig Äther konnten 5,1 g farblose Kristalle erhalten werden. Nach Umkrist. aus Methanol—Äther Schmp. 137—138,5°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ . Ber. C 63,14, H 6,18. Gef. C 63,12, H 6,28.

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.

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