

### 3-Aminoalkyl-5-methyl-benzo[*b*]thiophene

Von

F. Sauter und P. Stütz

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

(Eingegangen am 10. Mai 1968)

Ausgehend von  $\beta$ -[5-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-propionsäure wurde eine Reihe von 5-Methyl-benzo[*b*]thiophenen mit einer Aminoalkylsubstitution in 3-Stellung dargestellt: 3-( $\beta$ -Aminoäthyl)-5-methyl-benzo[*b*]thiophen durch *Curtius*-Abbau des Azids und 3-( $\gamma$ -Aminopropyl)-5-methyl-benzo[*b*]thiophen sowie N-Substitutionsprodukte davon durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion der entsprechenden Amide.

5-Methyl-benzo[*b*]thiophenes having an aminoalkyl substituent in position 3 were prepared from  $\beta$ -[5-methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-propionic acid: 3-( $\beta$ -aminoethyl)-5-methyl-benzo[*b*]thiophene by *Curtius* rearrangement of the azide, and 3-( $\gamma$ -aminopropyl)-5-methyl-benzo[*b*]thiophene as well as some of its N-derivatives by reduction of the corresponding amides with  $\text{LiAlH}_4$ .

In einer unserer früheren Publikationen<sup>1</sup> beschrieben wir die Darstellung der  $\beta$ -[5-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-propionsäure<sup>2</sup> durch Decarboxylierung der  $\beta$ -[2-Carboxy-5-methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-propionsäure, welche durch direkte *Friedel—Crafts*-Acylierung von *p*-Methylthioanisol mit Bernsteinsäureanhydrid zu  $\gamma$ -(2-Methylthio-5-methylphenyl)- $\gamma$ -oxobuttersäure und anschließende Cyclisierung mit Chloressigsäure zugänglich gemacht worden war.

Damit war es naheliegend, auch die  $\beta$ -[5-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-propionsäure als Ausgangsmaterial zur Gewinnung basisch substituierter Benzo[*b*]thiophen-Derivate zu verwenden.

<sup>1</sup> Vorangehende Veröffentlichung über Benzo[*b*]thiophen-Derivate aus unserem Arbeitskreis: F. Sauter, G. Sengstschmid und P. Stütz, Mh. Chem. **99**, 1515 (1968).

<sup>2</sup> F. Sauter und P. Stütz, Mh. Chem. **99**, 715 (1968).

Dazu wurden folgende Wege beschritten:

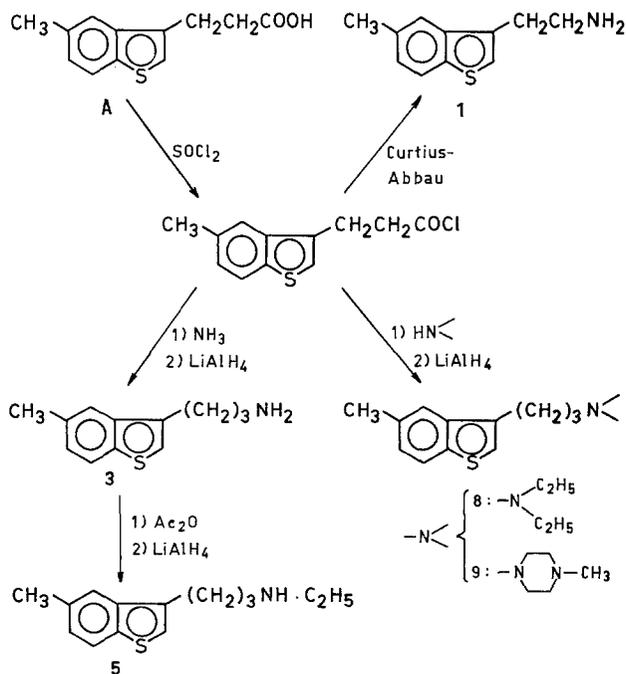
1. Umsetzung von  $\beta$ -[5-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-propionsäure (A) mit  $\text{SOCl}_2$  lieferte das entsprechende Säurechlorid, welches für diese und alle weiteren Reaktionen nicht weiter gereinigt, sondern als Rohprodukt eingesetzt wurde.

*Curtius*-Abbau des daraus hergestellten Azids lieferte 3-( $\beta$ -Amino-äthyl)-5-methyl-benzo[*b*]thiophen (1).

2. Umsetzen des aus A mit  $\text{SOCl}_2$  erhaltenen Säurechlorides mit  $\text{NH}_3$  zu  $\beta$ -[5-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-propionsäureamid (2) und anschließende  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion lieferte das zu 1 homologe Amin, das 3-( $\gamma$ -Aminopropyl)-5-methyl-benzo[*b*]thiophen (3), welches über die Zwischenstufe des 3-( $\gamma$ -Acetylamino-propyl)-5-methyl-benzo[*b*]thiophens (4) in das 3-[ $\gamma$ -(*N*-Äthylamino)-propyl]-5-methyl-benzo[*b*]thiophen (5) übergeführt wurde.

3. Umsetzen des aus A mit  $\text{SOCl}_2$  erhaltenen Säurechlorides mit sekundären Aminen (Diäthylamin und *N*-Methylpiperazin) lieferte die entsprechenden *N,N*-Disubstitutionsprodukte von 2 (6 und 7), deren  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktionen die entsprechenden *N,N*-Disubstitutionsprodukte von 3 (8 und 9) ergaben.

Die genannten Reaktionsschritte sind im folgenden Reaktionsschema zusammengestellt:

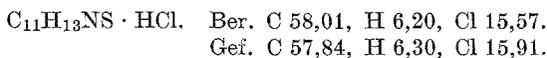


### Experimenteller Teil

#### 3-( $\beta$ -Aminoäthyl)-5-methyl-benzo[b]thiophen (1)

1,2 g  $\beta$ -[5-Methyl-benzo[b]thienyl-(3)]-propionsäure (A) wurden mit 5 ml  $\text{SOCl}_2$  1 Stde. auf  $50^\circ$  erwärmt. Anschließend wurde unter vermind. Druck eingedampft, in 10 ml absol. Benzol aufgenommen und abermals unter vermind. Druck eingedampft.

Der Rückstand wurde in 8 ml absol. Toluol gelöst, mit 2,0 g  $\text{NaN}_3$  versetzt und nach vorsichtigem Erwärmen 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdest. des Toluols unter vermind. Druck wurde mit 50 ml konz.  $\text{HCl}$  versetzt und 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das noch heiße Reaktionsgemisch filtriert: 0,5 g Ausgangsmaterial als Rückstand. Aus dem Filtrat kristallisierten 0,6 g *Hydrochlorid* von **1**; nach Umkrist. aus Isopropylalkohol—Äther farblose Kristalle, Schmp.  $242\text{--}243^\circ$ .



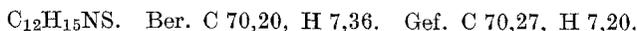
#### $\beta$ -[5-Methyl-benzo[b]thienyl-(3)]-propionsäureamid (2)

9,7 g A wurden mit 50 ml  $\text{SOCl}_2$  wie bei **1** zum Säurechlorid von A umgesetzt, dieses in Benzol gelöst und solange  $\text{NH}_3$ -Gas in die Lösung eingeleitet, bis das Filtrat einer Probe beim Einleiten von weiterem  $\text{NH}_3$ -Gas keine Trübung mehr zeigte. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mehrfach mit Wasser gewaschen und aus wäbr. Äthanol umkristallisiert: 8,4 g farblose Kristalle, Schmp.  $125\text{--}127^\circ$ .

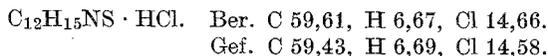


#### 3-( $\gamma$ -Aminopropyl)-5-methyl-benzo[b]thiophen (3)

Zu 3,4 g  $\text{LiAlH}_4$  in 400 ml Äther wurden im Verlauf von 24 Stdn. mittels Soxhlet-Extraktors 6,5 g **2** zugesetzt. Nach Zersetzen mit Äthanol, Wasser und verd.  $\text{HCl}$  wurde die Ätherphase noch mehrfach mit verd.  $\text{HCl}$  ausgeschüttelt, die vereinigten salzsauren Lösungen mit einem Überschuß an Weinsäure versetzt, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Das nach Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung zurückbleibende ölige Rohprodukt wurde bei  $130\text{--}140^\circ$  (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr im Kugelrohr destilliert: 4,8 g **3** als farbloses Öl.



*Hydrochlorid*: nach Umkrist. aus wäbr.  $\text{HCl}$  farblose Kristalle, Schmp.  $193\text{--}195^\circ$  (im zugeschmolzenen Röhrchen).



#### 3-( $\gamma$ -Acetylamino-propyl)-5-methyl-benzo[b]thiophen (4)

3,0 g **3** und 1,45 g  $\text{Ac}_2\text{O}$  wurden 1 Stde. in 20 ml Pyridin unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermind. Druck wurde der Rückstand mit Wasser gewaschen, getrocknet und bei  $175\text{--}180^\circ$  (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr im Kugelrohr destilliert: 3,2 g **4** als gelbliches Öl, das bei längerem Stehen wachsartig erstarrte (Schmp.  $62\text{--}67^\circ$ ).

*3-(γ-Äthylamino-propyl)-5-methyl-benzo[b]thiophen (5)*

Eine Lösung von 3,0 g **4** in 30 ml absol. Dioxan wurde zu 1,2 g LiAlH<sub>4</sub> in 150 ml absol. Äther zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach dem Zersetzen mit Äthanol und Wasser wurde mit Äther verdünnt und mehrfach mit verd. HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten sauren Lösungen wurden mit überschüss. Weinsäure versetzt, mit NaOH alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung verblieben 2,5 g Rohprodukt von **5** als fast farbloses Öl.

*Maleinat*: nach Umkrist. aus Aceton—Äther farblose Kristalle, Schmp. 116—118°.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NS · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 61,87, H 6,63. Gef. C 62,01, H 6,49.

*N-{β-[5-Methyl-benzo[b]thienyl-(3)]-propionyl}-diäthylamin (6)*

3,0 g **A** wurden mit 10 ml SOCl<sub>2</sub> wie bei **1** zum Säurechlorid von **A** umgesetzt. Dieses wurde in 100 ml absol. Benzol aufgenommen, die Lösung mit 4,0 g Diäthylamin versetzt und über Nacht bei Raumtemp. stengelassen. Nach Abfiltrieren des Niederschlages wurde die Lösung mit verd. HCl, Wasser und verd. NaOH gewaschen, über CaCl<sub>2</sub> getrocknet und eingedampft. Das als bräunl. Öl zurückbleibende Rohprodukt wurde bei 140—150° (Luftbadtemp.) und 10<sup>-3</sup> Torr im Kugelrohr destilliert: 3,3 g **6** als gelbliches Öl, das zu Kristallen vom Schmp. 50—52° erstarrte.

*N-Methyl-N'-{β-[5-methyl-benzo[b]thienyl-(3)]-propionyl}-piperazin (7)*

3,0 g **A** wurden mit 10 ml SOCl<sub>2</sub> wie bei **1** zum Säurechlorid von **A** umgesetzt. Dieses wurde in 100 ml absol. Benzol aufgenommen, die Lösung mit 5,0 g N-Methylpiperazin versetzt und über Nacht bei Raumtemp. stengelassen. Nach Absaugen des Niederschlages wurde die Lösung mehrfach mit verd. HCl ausgeschüttelt, die vereinigten sauren Extrakte durch Ausäthern und Filtrieren gereinigt, mit NaOH alkalisch gemacht und die Base mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Der nach Trocknen und Eindampfen der Lösung verbleibende ölige Rückstand wurde bei 150—160° (Luftbadtemp.) und 10<sup>-3</sup> Torr im Kugelrohr destilliert: 3,4 g **7** als farbloses Öl, das zu Kristallen vom Schmp. 74—77° (im zugeschm. Röhrchen) erstarrte.

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OS. Ber. N 9,26. Gef. N 9,14.

*Hydrochlorid*: nach Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 222—224°.

*Maleinat*: nach Umkrist. aus Aceton—Äther farblose Kristalle, Schmp. 149—151°.

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OS · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 60,27, H 6,26, N 6,69.  
Gef. C 60,26, H 6,16, N 6,89.

*3-(γ-Diäthylamino-propyl)-5-methyl-benzo[b]thiophen (8)*

1,5 g LiAlH<sub>4</sub> wurden in 100 ml absol. Äther bei Raumtemp. gerührt, im Verlauf von 30 Min. mit einer Lösung von 3,0 g **6** in 50 ml absol. Äther versetzt und das Reaktionsgemisch anschließend 3 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach Zersetzen mit Äthanol und Wasser wurde mehrfach mit verd. HCl extrahiert, die vereinigten sauren Extrakte mit einem Überschuß an Weinsäure versetzt, mit KOH alkalisch gemacht, mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gesättigt und die Base

ausgeäthert. Danach wurde durch Einleiten von HCl-Gas in die über  $K_2CO_3$  getrocknete Ätherlösung das *Hydrochlorid* gefällt. Nach Umkrist. aus Iso-propylalkohol—Äther 2,8 g Hydrochlorid von **8** als farblose Kristalle, Schmp. 145—147°.

$C_{16}H_{23}NS \cdot HCl$ . Ber. C 64,51, H 8,12, Cl 11,90.  
Gef. C 64,69, H 8,28, Cl 12,08.

3- $\{\gamma$ -[*N*-Methylpiperazinyl-(*N'*)]-propyl}-5-methyl-benzo[b]thiophen (**9**)

Ansatz (3,0 g **7**), Reaktion und Aufarbeitung wie bei **8**, doch Isolierung von 2,4 g Base von **9** durch Eindampfen der getrockn. Ätherlösung. Das Rohprodukt wurde sofort in Salze von **9** übergeführt.

*Dihydrochlorid*: nach Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 258—260°. Das durch die Mikroanalyse festgestellte Kristallwasser wurde auch durch Erhitzen in der Trockenpistole (78°, 12 mm,  $P_2O_5$ ) nicht entfernt.

$C_{17}H_{24}N_2S \cdot 2 HCl \cdot \frac{1}{3} H_2O$ . Ber. C 55,58, H 7,32, Cl 19,30, O 1,45, S 8,72  
Gef. C 55,72, H 7,47, Cl 19,42, O 1,61, S 8,93

*Dimaleinat*: Nach Umkrist. aus Wasser farblose Kristalle, Zersp. 202—204° (im zugeschmolzenen Röhrchen).

$C_{17}H_{24}N_2S \cdot 2 C_4H_4O_4$ . Ber. C 57,58, H 6,20. Gef. C 57,44, H 6,26.

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

Die Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden nach *Kofler* bestimmt, nur jene im zugeschmolzenen Röhrchen im Schmelzpunktsapparat nach *Tottoli*.

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