

Synthese von basisch substituierten 2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophenen

Von

F. Sauter und L. Golser

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien*

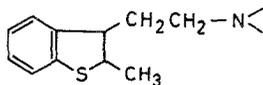
Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 9. Juli 1968)

Eine Gruppe N-substituierter {2-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)}-acetamide wurde zu den entsprechenden 1,1-Dioxiden oxydiert, deren katalytische Hydrierung {2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[*b*]thienyl-(3)}-acetamid-S,S-dioxide ergab. Die letzteren wurden mittels LiAlH_4 zu N-substituierten 2-Methyl-3-(β -aminoäthyl)-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophenen reduziert.

N-substituted {2-methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)}-acetamides were oxidized to the corresponding 1,1-dioxides, catalytic hydrogenation of which gave N-substituted {2-methyl-2,3-dihydro-benzo[*b*]thienyl-(3)}-acetamide-S,S-dioxides. The latter were reduced by LiAlH_4 to give N-substituted 2-methyl-3-(β -amino-ethyl)-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophenes.

Bei der überwiegenden Zahl der in unseren bisherigen Arbeiten über Benzo[*b*]thiophen-Derivate¹ beschriebenen Substanzen handelte es sich um Substitutionsprodukte des formal unveränderten Benzo[*b*]thiophens; im Gegensatz dazu sollten nun auch 2,3-Dihydro-benzo[*b*]thiophen-Derivate der allgemeinen Formel I



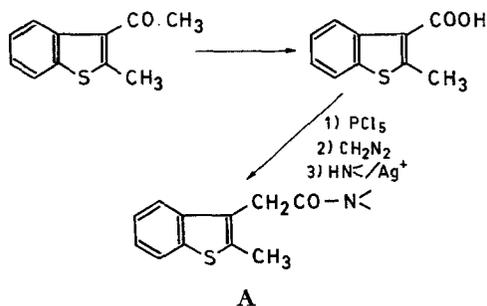
I

* A-1060 Wien, Getreidemarkt 9.

¹ Letzte Veröffentlichung über Benzo[*b*]thiophen-Derivate aus unserem Arbeitskreis: F. Sauter und P. Stütz, Mh. Chem. **99**, 2095 (1968).

ausgehend von {2-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)}-acetamiden der allgemeinen Formel A synthetisiert werden.

Die letzteren waren schon früher von uns durch Haloformreaktion von 2-Methyl-3-acetyl-benzo[*b*]thiophen zu {2-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)}-carbonsäure, Umsetzen des entsprechenden Säurechlorides mit Diazomethan und anschließende *Wolff*-Umlagerung des Diazomethylketons in Gegenwart eines sekundären Amins erhalten worden².



Reaktionsschema 1

Die Überführung dieser Verbindungen in die entsprechend substituierten 2,3-Dihydroverbindungen erfolgte über die Zwischenstufe der 1,1-Dioxide, wie dies z. B. für das unsubstituierte Benzo[*b*]thiophen von *Bordwell* und *McKellin*³ beschrieben wurde.

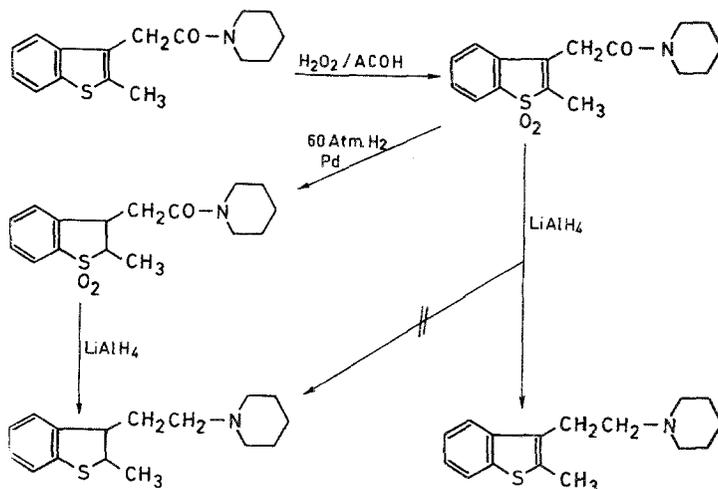
Dazu wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel A mit H₂O₂ in Eisessig oxydiert, die 1,1-Dioxide mittels eines Pd-Aktivkohle-Katalysators zu den entsprechenden 2,3-Dihydro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxiden hydriert und diese dann anschließend mit LiAlH₄ reduziert, wobei gleichzeitig Reduktion der Sulfongruppierung und der Säureamidgruppierung eintritt. Diese Reaktionsfolge ist im folgenden Formelschema an Hand des Piperidinylderivates dargestellt; dieses spezielle Beispiel wurde deshalb als Paradigma gewählt, weil einerseits gerade an ihm die Reaktionsfolge besonders gründlich unter verschiedenen methodischen Variationen untersucht wurde⁴, andererseits auch, weil nur in diesem einen Fall auch versucht wurde⁴, eine Direktreduktion des 1,1-Dioxides mittels LiAlH₄ bis auf die Stufe der gewünschten Endprodukte zu erreichen. Allerdings lieferte diese letztere Reaktion im vorliegenden Fall das entsprechende Benzo[*b*]thiophen- und nicht das 2,3-Dihydro-benzo[*b*]thiophen-Derivat. Dieses in einem scheinbaren Gegensatz zu den Arbeiten

² F. Sauter, L. Golser und P. Stütz, Mh. Chem. **98**, 2089 (1967).

³ F. G. Bordwell und W. H. McKellin, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2251 (1951).

⁴ Wir danken Herrn E. Homma aus unserem Arbeitskreis für die Ausführung dieser Reaktionen.

von *Bordwell* und *McKellin*³ stehende Ergebnis erweitert aber eigentlich nur die von *Van Zyl* und *Koster*⁵, *Rao*⁶ oder *Karaulova*, *Meilanova* und *Gal'pern*⁷ beschriebenen Einschränkungen der Durchführbarkeit solcher Reduktionen.



Reaktionsschema 2

Abb. 1 und 2 ermöglichen einen Vergleich der IR-Spektren der beiden nach Reaktionsschema 2 erhaltenen Basen.

Die IR-Spektren der 2,3-Dihydro-benzo[*b*]thiophen-Derivate der allgemeinen Formel I zeigen eine intensive Absorption bei 750 cm^{-1} mit einer mittelstarken Schulter bei 735 cm^{-1} sowie eine schwache bis mittelstarke Bande bei 700 cm^{-1} .

Der methodisch problemloseste Schritt im Reaktionsschema 2 ist zweifellos die Hydrierung des 1,1-Dioxides zum entsprechenden 2,3-Dihydroprodukt. Nach Vorversuchen an der Modellsubstanz des 2-Methyl-3-acetyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxids (1), deren Hydrierung das in ein Oxim überführbare 2-Methyl-3-acetyl-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (2) lieferte, wurden alle Hydrierungen bei einem Druck von ca. 60 Atm. mit 10proz. Palladium-Aktivkohle als Katalysator ausgeführt, wobei sehr gute Ausbeuten erhalten werden konnten.

⁵ *G. Van Zyl* und *R. A. Koster*, *J. Org. Chem.* **29**, 3558 (1964).

⁶ *D. S. Rao*, Abstracts of Papers, 137th Meeting, Amer. Chem. Soc., Cleveland, Ohio, 1960, p. 260.

⁷ *E. N. Karaulova*, *D. Sh. Meilanova* und *G. D. Gal'pern*, *Khim. Sera-org. Soedin. Soder. Neft. Nefteprod., Akad. Nauk SSSR, Bashkirsk Filial* **3**, Sess., 25 (1960); *Chem. Abstr.* **59**, 1568b (1963).

Dagegen bereitete die Oxydation der Benzo[*b*]thiophen-Derivate zu den jeweiligen Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxiden in einigen Fällen unerwartete Schwierigkeiten: manchmal kam es dabei zur Bildung von Gemischen aus den angestrebten kristallinen Endprodukten und wechselnden Mengen eines

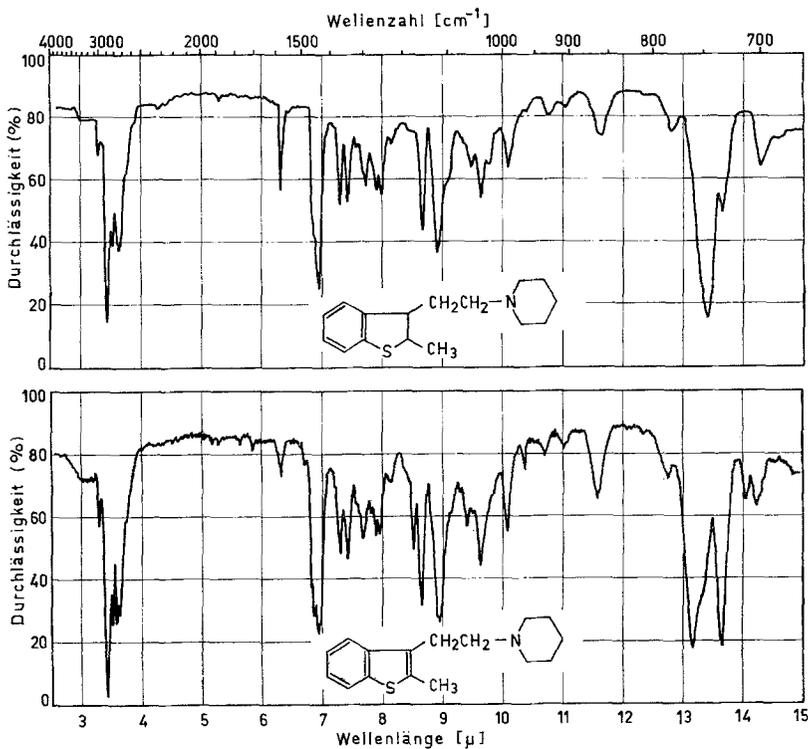


Abb. 1 und Abb. 2

gelblichen, sehr viskosen Öls. Ausführung solcher Oxydationen unter verschiedenen Bedingungen sowie dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion zeigte, daß in solchen Fällen eine weitergehende Oxydation der Verbindung stattfindet. Beim Auftreten von Schwierigkeiten dieser Art erwies es sich als günstig, die Reaktion dünnschichtchromatographisch zu verfolgen, um sie bei Auftreten eines Nebenproduktes abbrechen zu können. Die im exper. Teil jeweils angegebene Reaktionsdauer soll also in diesem Sinn nur als Richtwert dienen.

Die nach der LiAlH₄-Reduktion isolierten basischen 2,3-Dihydro-benzo[*b*]thiophen-Derivate unterscheiden sich von den analogen nichthydrierten Verbindungen u. a. durch die Schwierigkeit, Salze wie Hydrochloride oder Maleinate in kristalliner Form darzustellen. Die Reinigung dieser Basen der allgemeinen Formel I erfolgte in allen Fällen durch Kugelrohrdestillation bei 10⁻³ Torr.

Experimenteller Teil

2-Methyl-3-acetyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (1)

10,0 g 2-Methyl-3-acetyl-benzo[b]thiophen wurden 1 Stde. in 100 ml AcOH und 50 ml 30proz. H₂O₂ auf dem Wasserbad erwärmt. Anschließend wurde stark mit Wasser verdünnt und das Rohprodukt abgesaugt: 9,5 g farblose Kristalle, nach Umkrist. aus Äthanol Schmp. 129—131°.

2-Methyl-3-acetyl-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (2)

13,2 g **1** in 200 ml Dioxan wurden 8 Stdn. in Gegenwart von 4 g Pd-Aktivkohle bei ca. 60 Atm. H₂ gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel unter vermind. Druck abdestilliert: 13,3 g farblose Kristalle; nach Umkrist. aus Äthanol Plättchen, Schmp. 89—91°.

C₁₁H₁₂O₃S. Ber. C 58,91, H 5,39. Gef. C 58,88, H 5,40.

2-Methyl-3-(α -hydroximino-äthyl)-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (3)

Eine Lösung von 8,0 g **2** in 80 ml Äthanol und 8 ml Pyridin wurde mit einer Lösung von 8,0 g NH₂OH · HCl in 12 ml Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Fällung mit Wasser lieferte 6,6 g **3** als weißes Pulver; nach Umkrist. aus Toluol farblose Kristalle, Schmp. 187—188° (nach Veränderung der Kristallstruktur bei ca. 155°).

C₁₁H₁₃NO₃S. Ber. C 55,21, H 5,48, N 5,85.
Gef. C 55,67, H 5,52, N 5,81.

N-{[2-Methyl-benzo[b]thienyl-(3)]-acetyl}-dimethylamin-S,S-dioxid (4)

6,4 g N-{[2-Methyl-benzo[b]thienyl-(3)]-acetyl}-dimethylamin wurden ca. 1 Stde. in 60 ml AcOH und 40 ml 30proz. H₂O₂ auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend wurde die Lösung unter vermind. Druck auf ca. 20 ml eingengt und **4** durch Zusatz von Wasser gefällt: 5,7 g weißes, pulvriges Rohprodukt, nach Umkrist. aus Benzol farblose Kristalle, Schmp. 178—180°.

C₁₃H₁₅NO₃S. Ber. C 58,85, H 5,70, N 5,28.
Gef. C 58,96, H 5,73, N 5,08.

N-{[2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[b]thienyl-(3)]-acetyl}-dimethylamin-S,S-dioxid (5)

5,4 g **4** in 300 ml Dioxan wurden 16 Stdn. bei 55—60 Atm. H₂ über 2,7 g Pd-Aktivkohle bei Raumtemp. gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel unter vermind. Druck abdestilliert und der kristallin erstarrende, ölige Rückstand (5,4 g) aus Benzol—Petroläther (PÄ) umkristallisiert: farblose Kristalle, Schmp. 126,5—128°.

C₁₃H₁₇NO₃S. Ber. C 58,40, H 6,41, N 5,24.
Gef. C 58,53, H 6,49, N 5,11.

2-Methyl-3-(β -dimethylamino-äthyl)-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen (6)

Zu 4,4 g LiAlH₄ in 150 ml absol. Äther wurde unter Rühren bei Raumtemp. eine Lösung von 5,2 g **5** in 50 ml absol. Dioxan tropfenweise zugesetzt und das Reaktionsgemisch 4,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zersetzen

mit Wasser und verd. HCl wurde erschöpfend mit verd. HCl extrahiert, die vereinigten sauren Lösungen mit einem Überschuß Weinsäure versetzt und mit NaOH alkalisch gemacht. Die freigesetzte Base wurde ausgeäthert, die Ätherlösung über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft: 2,8 g gelbl. Öl; nach Kugelrohrdest. bei 94—98° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr 2,6 g **6** als farbloses Öl.

$C_{13}H_{19}NS$. Ber. C 70,54, H 8,65. Gef. C 70,66, H 8,74.

N-{[2-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-diäthylamin-*S,S*-dioxid (**7**)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **4**.

6,2 g *N*-{[2-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-diäthylamin, 40 ml AcOH, 33 ml 30proz. H_2O_2 , etwa 2,5 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. 5,4 g **7** als silbrig glänzendes, weißes Kristallpulver; nach Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 174—176°.

$C_{15}H_{19}NO_3S$. Ber. C 61,41, H 6,53, N 4,77.
Gef. C 61,36, H 6,61, N 4,78.

N-{[2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-diäthylamin-*S,S*-dioxid (**8**)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **5**.

3,3 g **7**, 150 ml Dioxan, 1,7 g Pd-Aktivkohle, 60 Atm. H_2 , 8 Stdn. gerührt. 3,3 g **8** als gelbliches Öl, das bei längerem Stehen kristallisiert; nach Umkrist. aus Benzol—*PÄ* farblose Kristalle, Schmp. 103—105°.

$C_{15}H_{21}NO_3S$. Ber. C 60,99, H 7,17, N 4,74.
Gef. C 60,78, H 6,98, N 4,76.

2-Methyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophen (**9**)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **6**.

1,5 g $LiAlH_4$ in 100 ml absol. Äther, 3,7 g **8** in 50 ml Dioxan; 2,5 Stdn. Rühren unter Rückfluß. 1,8 g Rohprodukt, nach Kugelrohrdest. bei 90—103° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr 1,7 g **9** als farbloses Öl.

$C_{15}H_{23}NS$. Ber. C 72,23, H 9,29, N 5,62.
Gef. C 72,21, H 9,12, N 5,62.

N-{[2-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-pyrrolidin-*S,S*-dioxid (**10**)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **4**.

7,0 g *N*-{[2-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-pyrrolidin, 60 ml AcOH, 35 ml 30proz. H_2O_2 , etwa 1,5 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. 5,0 g **10**, farblose Kristalle, nach Umkrist. aus Äthanol Schmp. 166—168°.

N-{[2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-pyrrolidin-*S,S*-dioxid (**11**)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **5**.

3,7 g **10**, 150 ml Dioxan, 1,5 g Pd-Aktivkohle, 60 Atm. H_2 , 15 Stdn. gerührt. 3,7 g **11** als gelbliches Öl, das kristallin erstarrte; nach Umkrist. aus Benzol—*PÄ* (3 : 2) farblose Kristalle, Schmp. 140°.

$C_{15}H_{19}NO_3S$. Ber. C 61,41, H 6,53, N 4,77.
Gef. C 61,07, H 6,41, N 4,67.

*2-Methyl-3-(β-pyrrolidinyl-äthyl)-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophen (12)*

Reaktion und Aufarbeitung wie bei 6.

2,7 g LiAlH₄ in 100 ml absol. Äther; 3,7 g **11** in 50 ml Dioxan; 2,5 Stdn. Rühren unter Rückfluß. 1,9 g Rohprodukt; nach Kugelrohrdest. bei 100—115° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr 1,8 g **12** als farbloses Öl.

C₁₅H₂₁NS. Ber. C 72,82, H 8,56, N 5,66.
Gef. C 73,05, H 8,32, N 5,70.

*N-{[2-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-morpholin-*S,S*-dioxid (13)*

Reaktion und Aufarbeitung wie bei 4.

7,5 g N-{[2-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-morpholin, 50 ml AcOH, 33 ml 30proz. H₂O₂, etwa 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. 6,1 g **13**, farblose Kristalle, nach Umkrist. aus Benzol Schmp. 226—228° (z. T. Zersetzung).

C₁₅H₁₇NO₄S. Ber. N 4,56. Gef. N 4,38.

*N-{[2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-morpholin-*S,S*-dioxid (14)*

Reaktion und Aufarbeitung wie bei 5.

6,0 g **13**, 300 ml Dioxan, 1,5 g Pd-Aktivkohle, 50 Atm. H₂, 12 Stdn. gerührt. 5,8 g **14** als gelbliches Öl, das beim Stehen kristallisierte; nach Umkrist. aus Benzol—*P*Ä farblose Kristalle, Schmp. 130—132°.

C₁₅H₁₉NO₄S. Ber. C 58,23, H 6,19, N 4,53.
Gef. C 58,37, H 6,09, N 4,54.

*N-{[2-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-piperidin-*S,S*-dioxid (15)*

6,5 g N-{[2-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-piperidin wurden etwa 30 Min. in 65 ml AcOH und 40 ml 30proz. H₂O₂ auf dem Wasserbad erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mittels 2*n*-KOH auf pH = 6 gebracht, das sich in farblosen Flocken abscheidende Rohprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 110° und 11 Torr getrocknet: farbloses Pulver. Die wäßrige Phase wurde mit CHCl₃ extrahiert, die Chloroformlösung mit Wasser, NaHCO₃-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft, wobei ein zu farblosen Kristallen erstarrendes Öl zurückblieb. Die vereinigten Rohprodukte wurden aus Benzol umkristallisiert: 5,5 g **15**, farblose Kristalle, Schmp. 155—157°.

C₁₆H₁₉NO₃S. Ber. C 62,93, H 6,27, N 4,59.
Gef. C 62,65, H 6,22, N 4,47.

*N-{[2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[*b*]thienyl-(3)]-acetyl}-piperidin-*S,S*-dioxid(16)*

Reaktion und Aufarbeitung wie bei 5.

5,5 g **15**, 350 ml Methanol, 3,0 g Pd-Aktivkohle, 60—65 Atm. H₂, 22 Stdn. gerührt. 5,1 g **16** als farbloses, kristallin erstarrendes Öl; nach Umkrist. aus Benzol—*P*Ä (1 : 1) farblose Kristalle, Schmp. 113—115°.

C₁₆H₂₁NO₃S. Ber. C 62,51, H 6,89, N 4,56.
Gef. C 62,50, H 6,93, N 4,62.

2-Methyl-3-(β-piperidinyl-äthyl)-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen (17)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei 6.

4,8 g LiAlH_4 in 150 ml absol. Äther; 8,0 g **16** in 60 ml absol. Dioxan; 4,5 Stdn. Rühren unter Rückfluß. 4,9 g Rohprodukt; nach Kugelrohrdest. bei 115—122° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr 4,6 g **17**; farbloses Öl.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NS}$. Ber. C 73,51, H 8,87, N 5,36.

Gef. C 73,56, H 8,97, N 5,41.

2-Methyl-3-(β-piperidinyl-äthyl)-benzo[b]thiophen (18)

Eine Lösung von 2,3 g **17** in 30 ml Dioxan wurde zu 2,0 g LiAlH_4 in 30 ml absol. Äther zutropfen gelassen und das Reaktionsgemisch 7,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie bei 6. Gelbliches Öl als Rohprodukt; nach Kugelrohrdest. bei 115—118° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr 1,5 g **18**; farbloses Öl.

Pikrat. Gelbe Kristalle, nach Umkrist. aus Äthanol Schmp. 143—145°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NS} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$. Ber. C 54,09, H 4,95.

Gef. C 53,97, H 5,19.

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. Die IR-Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer Infracord 137 aufgenommen. Dem Institutsvorstand, Herrn o. Prof. Dr. O. Hromatka, danken wir für die Überlassung des Arbeitsgebietes.