

## N-Substituierte 6-Methoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)-alkylamine

Von

F. Sauter und F. Ecker

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

(Eingegangen am 14. November 1967)

Umsetzung von 6-Methoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)-essigsäurechlorid mit sekundären Aminen gab die entsprechenden Amide; ein entsprechendes Propionylpiperazid wurde durch *Arndt-Eistert*-Reaktion hergestellt. Alle Amide wurden mittels  $\text{LiAlH}_4$  zu den Titelverbindungen reduziert. Die als Ausgangsmaterial verwendete 6-Methoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)-essigsäure wurde durch Cyclisierung von  $\gamma$ -(3-Methoxy-phenylthio)-acetessigester und anschließende Hydrolyse dargestellt.

Reaction of 6-methoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)-acetic acid chloride with secondary amines gave the corresponding amides; a corresponding propionyl piperazide was prepared by *Arndt-Eistert* reaction. All amides were reduced by  $\text{LiAlH}_4$  to the title substances. The 6-methoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)-acetic acid used as starting material was synthesized by cyclization of ethyl  $\gamma$ -(3-methoxy-phenylthio)-acetoacetate, followed by hydrolysis.

In Fortführung unserer Arbeiten über Benzo[*b*]thiophen-Derivate<sup>1</sup> wurden 6-Methoxy-benzo[*b*]thiophene der allgemeinen Formeln *A* und *B* (S. 611) dargestellt.

Wichtigstes Zwischenprodukt war dabei die 6-Methoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)-essigsäure, die im Gegensatz zur isomeren 5-Methoxy-Verbindung<sup>2</sup> glatt durch Ringschluß von  $\gamma$ -(3-Methoxy-phenylthio)-acetessigester dargestellt werden konnte<sup>3</sup>.

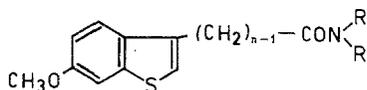
\* A-1060 Wien, Getreidemarkt 9.

<sup>1</sup> Letzte Veröffentlichung über Benzo[*b*]thiophen-Derivate: F. Sauter und A. Barakat, Mh. Chem. **98**, 2393 (1967).

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

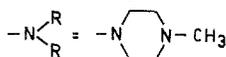
<sup>3</sup> Wir danken Herrn P. Stütz aus unserem Arbeitskreis für die Ausführung von vergleichenden Cyclisierungsreaktionen zur Herstellung der 6-Methoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)-essigsäure.

Der Beweis dafür, daß bei dieser Cyclisierungsreaktion das gewünschte Produkt und nicht etwa der isomere 4-Methoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)-essigsäureäthylester erhalten wurde, konnte durch Entschwefelung der gewonnenen Carbonsäure (3) mittels *Urushibara*-Nickel erbracht werden: die dabei entstandene  $\beta$ -(4-Methoxy-phenyl)-buttersäure (4) war mit einer von *Woodruff* und *Pierson*<sup>4</sup> auf anderem Weg erhaltenen identisch.



A

n = 2, 3

-R = -CH<sub>3</sub> bzw.

B

Oxydation von 3 mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH lieferte 6-Methoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)-essigsäure-1,1-dioxid (5); Reduktion von 3 mit LiAlH<sub>4</sub> gab 3-( $\beta$ -Hydroxy-äthyl)-6-methoxy-benzo[*b*]thiophen (6), das als entsprechendes Phenylurethan charakterisiert wurde.

Schlüsselsubstanz für die weiteren Reaktionen war das mit PCl<sub>5</sub> aus 3 hergestellte 6-Methoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)-essigsäurechlorid (7): Umsetzen mit Dimethylamin und N-Methylpiperazin gab die entsprechenden Säureamide der allgemeinen Formel A (11 und 14), die durch LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion in THF in tertiäre Amine der allgemeinen Formel B (12 und 15) übergeführt wurden.

### Experimenteller Teil

#### $\gamma$ -(3-Methoxy-phenylthio)-acetessigsäureäthylester (1)

In eine CH<sub>3</sub>ONa-Lösg. aus 2,3 g Na in 30 ml absol. Methanol wurden 14,0 g m-Methoxythiophenol und 16,4 g  $\gamma$ -Chloracetessigester eingetragen und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in 1 l Wasser gegossen, mit 2n-HCl angesäuert und 1 mit Äther extrahiert. Nach dem Neutralwaschen wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Abdest. des Äthers lieferte 23,1 g 1 als viskoses, gelbes Öl.

#### 6-Methoxy-benzo[*b*]thienyl-(3)-essigsäureäthylester (2)

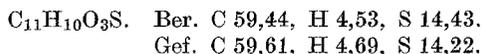
160 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> wurden in 80 ml H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (Dichte 1,7) eingetragen, und die so erhaltene Polyphosphorsäure bei 60° portionenweise mit 23,1 g 1 versetzt.

<sup>4</sup> E. H. Woodruff und E. Pierson, J. Amer. Chem. Soc. **60**, 1075 (1938).

Das Reaktionsgemisch wurde sofort auf Raumtemp. gekühlt und nach 12 Stdn. Stehen bei Raumtemp. mit 1 l Wasser zersetzt. Nach Extrakt. mit Äther, Entfernen von unumgesetztem Ausgangsmaterial durch Schütteln mit *n*-NaOH, Trocknen über  $\text{N}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen der Lösung wurde der ölige Rückstand bei 125—130° (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr im Kugelrohr destilliert: 13,9 g **2** als gelbliches Öl.

*6-Methoxy-benzo[b]thienyl-(3)-essigsäure (3)*

13,9 g frisch dest. **2** wurden mit 100 ml 2*n*-KOH in 100 ml Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Lösung eingengt und mit Wasser verdünnt. Nach Ansäuern mit konz. HCl und Umkrist. aus Benzol 8,7 g farblose Nadeln, Schmp. 139°.



*Strukturbeweis von 3 durch Entschwefelung zu  $\beta$ -(p-Methoxy-phenyl)-buttersäure (4)*

3,5 g **3** wurden in 250 ml 80proz. Äthanol mit *Urushibara*-Ni (hergestellt aus 50 g Ni—Al-Legierung) 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtrieren und Waschen des Rückstandes mit *n*-NaOH wurde die Lösg. eingengt, mit HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Abdest. des Äthers 2,3 g gelbliches Öl als Rückstand. **4** destillierte bei 120 bis 130° (Luftbadtemp.) und  $10^{-1}$  Torr als zu farblosen Kristallen erstarrendes Öl. Schmp. (im geschl. Röhrchen nach *Tottoli*) 63—65° (Lit.<sup>4</sup> 65°).

*6-Methoxy-benzo[b]thienyl-(3)-essigsäure-1,1-dioxid (5)*

6,0 g **3** wurden 1 Stde. mit 45 ml Perhydrol in 70 ml AcOH auf dem sied. Wasserbad erhitzt. Beim Erkalten und Versetzen mit der 3fachen Menge Wasser Abscheidung von **5**. Aus AcOH 4,2 g farblose Kristalle. Zersp. 238—240°.



*3-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-6-methoxy-benzo[b]thiophen (6)*

Eine Lösg. von 3 g **3** in 45 ml absol. THF wurde bei Raumtemp. innerhalb 15 Min. zu einer Suspension von 0,38 g  $\text{LiAlH}_4$  in 30 ml absol. THF getropft. Nach 16 Stdn. Erhitzen unter Rückfluß wurde nach Abkühlen auf Raumtemp. mit wenig Eiswasser zersetzt, abfiltriert und die Lösg. über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Abdest. des Lösungsmittels wurde der Rückstand (3,2 g) bei 85—90° (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr im Kugelrohr destilliert: farbloses Öl, das kristallin erstarrte. Schmp. 47°.



*Phenylurethan: 6* wurde mit Phenylisocyanat in absol. Ligroin umgesetzt; farblose Nadeln, Schmp. 108—109°.

*6-Methoxy-benzo[b]thienyl-(3)-essigsäurechlorid (7)*

6 g **3** und 6,18 g  $\text{PCl}_5$  wurden in 70 ml absol. Benzol 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen der Lösg. wurde der Rückstand bei

120—125° (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr im Kugelrohr destilliert: 5,95 g gelbl. Öl.

*[(6-Methoxy-benzo[b]thienyl-(3))-methyl]-diazomethylketon (8)*

Zu einer aus 15 g Nitrosomethylharnstoff und 100 ml Äther mittels 50 ml 40proz. KOH bereiteten  $\text{CH}_2\text{N}_2$ -Lösg. wurde bei 0—3° die Lösg. von 5,95 g **7** innerhalb 30 Min. zugetropft.

4 Stdn. Stehen bei Raumtemp. und anschließendes Einengen der Lösung ergab 6,0 g **8**; gelbliche Nadeln, Zersp. 57—59°.

*N-Methyl-N'-[β-(6-methoxy-benzo[b]thienyl-(3))-propionyl]-piperazin (9)*

Zu einer Lösg. von 6,0 g **8** und 9,76 g N-Methylpiperazin in 110 ml Dioxan wurden unter Rühren, bei langsam auf 40° ansteigender Temp., innerhalb von 30 Min. 10 ml einer 10proz.  $\text{AgNO}_3$ -Lösg. getropft. Anschließend wurde 1 Stde. bei 50° und 30 Min. bei 70° gerührt. Nach Filtrieren wurde auf ca. 20 ml eingengt, mit 100 ml Wasser versetzt und ausgeäthert. Die äther. Phase wurde mit 2*n*-NaOH und 2*n*-HCl ausgeschüttelt. Aus der sauren Lösg. wurde die Base mit 2*n*-NaOH gefällt, ausgeäthert und über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet. Da sich die Base bei 180—190° und  $10^{-3}$  Torr zersetzt, wurde das Rohprodukt direkt in das Maleinat übergeführt.

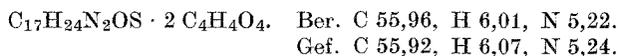
*Maleinat*: durch Versetzen der Äthanollösung von **9** mit einem kleinen Überschuß Maleinsäure; nach Umkrist. aus Äthanol—Äther farblose Kristalle, Schmp. 161—162°.



*N-Methyl-N'-[γ-(6-methoxy-benzo[b]thienyl-(3))-propyl]-piperazin (10)*

Zu 1,61 g  $\text{LiAlH}_4$  in 100 ml absol. THF wurde rasch eine Lösg. von 3,43 g **9** in 50 ml absol. THF getropft, 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, mit Eiswasser zersetzt, filtriert und nach Waschen mit Äther das Filtrat über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde die Rohbase im Kugelrohr destilliert: bei 160—165° (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr gingen 2,9 g **10** als farbloses Öl über.

*Dimaleinat*: Aus den vereinigten, kalt gesätt., aceton. Lösngn. von 2,9 g **10** und 3,5 g Maleinsäure 4,0 g farblose Kristalle; nach Umkrist. aus Wasser Zersp. 192—194°.



*N,N-Dimethyl-[6-methoxy-benzo[b]thienyl-(3)]-acetamid (11)*

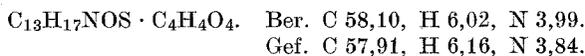
5 g **3** und 5,15 g  $\text{PCl}_5$  wurden in 100 ml absol. Benzol 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen der Lösg. wurde der ölige Rückstand unter Schütteln bei Raumtemp. portionenweise mit 300 ml einer benzol. Lösg. von 4,5 g Dimethylamin versetzt. Nach 1 Stde. Stehen bei Raumtemp. wurde filtriert, mit 2*n*-HCl ausgeschüttelt und die Benzollösung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Der Rückstand wurde bei 210—215° (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr im

Kugelrohr destilliert: 4,28 g zu farblosen Kristallen (Schmp. 67°) erstarrendes Öl.

*β*-[*(6-Methoxy-benzo*[b]*thienyl-(3))*]-äthyl-*N,N*-dimethylamin (12)

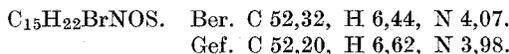
Zu 2,28 g LiAlH<sub>4</sub> in 150 ml absol. THF wurde eine Lösg. von 4,14 g **11** in 50 ml absol. THF unter Rühren getropft. Nach 1stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde mit wenig Wasser zersetzt, filtriert und nach Waschen des Rückstandes mit Äther das Filtrat über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet. Nach Abdest. des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Kugelrohr destilliert: bei 145—150° (Luftbadtemp.) und 10<sup>-3</sup> Torr gingen 2,93 g **12** als farbloses Öl über.

*Maleinat*: Durch Vereinigen der kalt gesätt., aceton. Lösngn. von 2,7 g **12** und 3,2 g Maleinsäure nach Zugabe von Äther 3,9 g farblose Kristalle; nach Umkrist. aus CHCl<sub>3</sub>—Äther: Zersp. 124°.



*Dimethyläthyl*-[*β*-*(6-methoxy-benzo*[b]*thienyl-(3))*]-äthyl]-ammoniumbromid (13)

Eine Lösg. von 3,5 g **12** in 10 ml Acetonitril wurde mit 21,3 g Äthylbromid 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach Zugabe von absol. Äther filtriert. Nach Umkrist. aus Aceton 4,1 g farblose Kristalle, Schmp. 159—160°.



*N-Methyl-N'*-[*β*-*(6-methoxy-benzo*[b]*thienyl-(3))*]-acetyl]-piperazin (14)

5 g **3** und 5,15 g PCl<sub>5</sub> wurden in 100 ml absol. Benzol 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen der Lösung im Vak. wurde der Rückstand in 80 ml absol. Benzol aufgenommen und portionenweise mit 5,65 g *N*-Methylpiperazin versetzt. Nach 1 Stde. Stehen bei Raumtemp. wurde filtriert und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde (unter teilweiser Zersetzung) im Kugelrohr bei 220—230° (Luftbadtemp.) und 10<sup>-3</sup> Torr destilliert: 4,2 g Öl.

*Maleinat*: Durch Vereinigen der aceton. Lösngn. von 2,1 g (**14**) und 2,5 g Maleinsäure sowie Versetzen mit Äther; nach Umkrist. aus Alkohol—Äther 2,8 g farblose Kristalle, Zersp. 168—169°.



*N-Methyl-N'*-[*β*-*(6-methoxy-benzo*[b]*thienyl-(3))*]-äthyl]-piperazin (15)

Zu 2,85 g LiAlH<sub>4</sub> in 150 ml absol. THF wurde eine Lösg. von 7,6 g **14** in 50 ml absol. THF getropft. Nach 1 Stde. Erhitzen unter Rückfluß wurde mit Wasser zersetzt, filtriert, der Rückstand mit Äther gewaschen und das Filtrat über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet. Nach Abdampfen der Lösg. wurde der Rückstand im Kugelrohr destilliert: bei 160—168° (Luftbadtemp.) und 10<sup>-3</sup> Torr gingen 4,95 g als farbloses Öl über.

*Dimaleinat*: Durch Vereinigen der Lösng. von 4,3 g **15** und 5,2 g Maleinsäure in Aceton und Zusatz von Äther; nach Umkrist. aus Wasser 7,6 g farblose Kristalle, Zersp. 186—187°.

$C_{16}H_{22}N_2OS \cdot 2 C_4H_4O_4$ . Ber. C 55,16, H 5,79, N 5,36.

Gef. C 55,12, H 5,61, N 5,40.

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

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Schmelzpunkte nach *Kofler* bestimmt.

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