

## Beiträge zur Chemie schwefelhaltiger Heterocyclen, 2. Mitt.<sup>1</sup>:

Eine Synthese des Thieno [2,3-*f*]chinolin-Systems

Von

F. Sauter

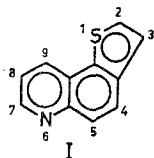
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien\*

(Eingegangen am 2. April 1968)

6-Nitro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid wurde unter verschiedenen Bedingungen hydriert. Das durch *Skraupsche* Synthese aus 2,3-Dihydro-6-amino-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid gewonnene Produkt konnte auf Grund des NMR-Spektrums als 2,3-Dihydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxid identifiziert werden.

6-Nitro-benzo[*b*]thiophene-1,1-dioxide was hydrogenated under various conditions. The product prepared from 2,3-dihydro-6-amino-benzo[*b*]thiophene-1,1-dioxide by the *Skraup* synthesis was identified by nmr as 2,3-dihydro-thieno[2,3-*f*]quinoline-1,1-dioxide.

Neben einer Reihe anders kondensierter Thienochinoline wurde auch der Typ des Thieno[2,3-*f*]chinolins (I) schon frühzeitig synthetisiert:



im Zuge von Arbeiten über Thioindigotin-Farbstoffe stellte *Maruyama*<sup>2</sup>, ausgehend von 6-Carboxychinolin-5-diazoniumchlorid, auch das Bis-

\* A-1060 Wien, Getreidemarkt 9.

<sup>1</sup> 1. Mitt.: *F. Sauter*, Mh. Chem. **99**, 1507 (1968).

<sup>2</sup> *S. Maruyama*, Bull. Inst. Phys. Chem. Research [Tokyo] **18**, 1165 (1939); Chem. Abstr. **34**, 6817 (1940).

(5,6-chinolino-oxothiophen)-indigotin dar, welches sich von diesem Formeltyp ableitet.

In eigenen Arbeiten wurde dagegen versucht, Derivate des Thieno[2,3-*f*]chinolins mit Hilfe der *Skraupschen* Synthese aus 6-Amino-benzo[*b*]thiophenen zugänglich zu machen.

Ausgangsmaterial für alle weiteren Reaktionen war das nach *Challenger* und *Clapham*<sup>3</sup> hergestellte 6-Nitro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (A), da in dieser Verbindung die 6-Stellung der Nitrogruppe auf Grund einer von den gen. Autoren durch Abbau ausgeführten Strukturaufklärung sichergestellt war.

Katalytische Hydrierung von A mit Pd-Aktivkohle-Katalysator bei Raumtemperatur und bei 1—10 Atm. H<sub>2</sub>-Druck gab (nach Entfernung kleinerer Mengen von gleichzeitig entstandenen basischen Reaktionsprodukten) 2,3-Dihydro-6-nitro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (1); Hydrierung von A mit dem gleichen Katalysator bei 80—100 Atm. H<sub>2</sub> lieferte in sehr guter Ausbeute 2,3-Dihydro-6-amino-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (2), welches mit dem schon von *Bordwell* und *Stange*<sup>4</sup> über eine Raney-Ni-Hydrierung erhaltenen Produkt übereinstimmte. Reduktionen von A mit naszentem Wasserstoff wurden unter verschiedenen Bedingungen versucht und lieferten meist keine besonders guten Ausbeuten; die besten Ergebnisse wurden durch Reduktion mittels Zinn und Salzsäure erzielt, wobei 6-Amino-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (3) in brauchbaren Ausbeuten erhalten wurde. Ausgehend von 3 wurde neben einem Acetylierungsprodukt (4) auch ein 3-Morpholinyl-Derivat (5) durch Addition an die 2,3-Doppelbindung dargestellt.

Auf Grund der durch die 1,1-Dioxid-Struktur bewirkten weitgehenden Aufhebung der Mesomerie im Thiophenring konnte auch für 3 mit einer relativ leichten Anlagerung von Basen an die 2,3-Doppelbindung gerechnet werden, wie sie von *McKellin* und *Bordwell*<sup>5</sup> für das unsubstituierte Sulfon des Benzo[*b*]thiophens beschrieben worden war. Umsetzung von 3 mit Morpholin in Äthanol lieferte entsprechend 2,3-Dihydro-3-morpholinyl-6-amino-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (5). Die genannten Reaktionen sind im nachfolgenden Reaktionsschema zusammengestellt (siehe Formelschema, S. 1593, oben.)

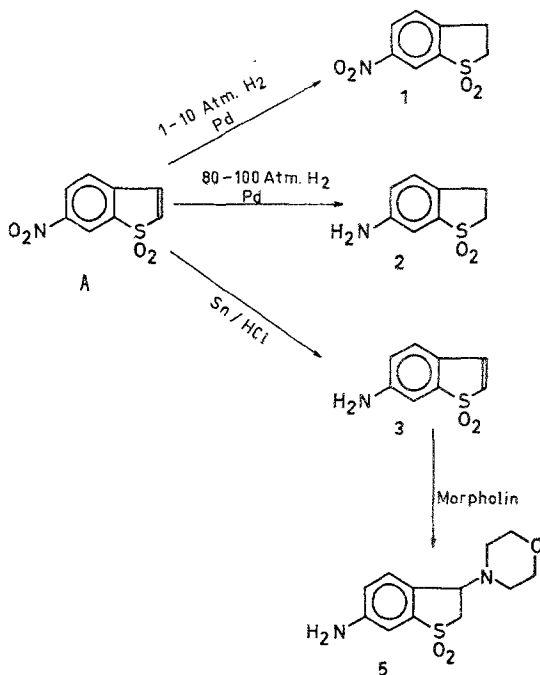
Wichtigstes Ausgangsmaterial für die Herstellung eines Derivates des Thieno[2,3-*f*]chinolin-Systems war das schon genannte 2,3-Dihydro-6-amino-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (2). Dieses wurde unter variierten Bedingungen der *Skraupschen* Chinolinsynthese unterworfen; die in den experimentellen Teil aufgenommene, zu optimalen Ausbeuten führende,

<sup>3</sup> *F. Challenger* und *H. Clapham*, J. Chem. Soc. [London] **1948**, 1615.

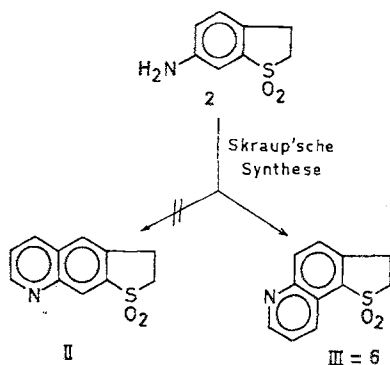
<sup>4</sup> *F. G. Bordwell* und *H. Stange*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5939 (1954).

<sup>5</sup> *W. H. McKellin* und *F. G. Bordwell*, U. S. Pat. 2 610 183 (9. Sept. 1952); Chem. Abstr. **47**, 4913 e (1953).

mehrfach reproduzierte Methode lieferte ein einheitliches Reaktionsprodukt: dieses könnte auf Grund der beiden Ringschlußmöglichkeiten



entweder ein lineares Cyclisierungsprodukt, das 2,3-Dihydro-thieno[3,2-*g*]chinolin-1,1-dioxid (II), oder aber ein anguläres Cyclisierungsprodukt, das 2,3-Dihydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxid (III) sein:



Die Interpretation des *NMR*-Spektrums gestattet es, dem isolierten Produkt 6 die Struktur III zuzuordnen: Abb. 1 zeigt einen auf die aromatischen Protonensignale beschränkten Ausschnitt des Spektrums (verd.

CDCl<sub>3</sub>-Lösung, TMS als Standard, Raumtemp.); die bei der Interpretation verwendete Bezifferung der einzelnen Protonen wurde aus Vergleichsgründen der Chinolinbezeichnung angepaßt.

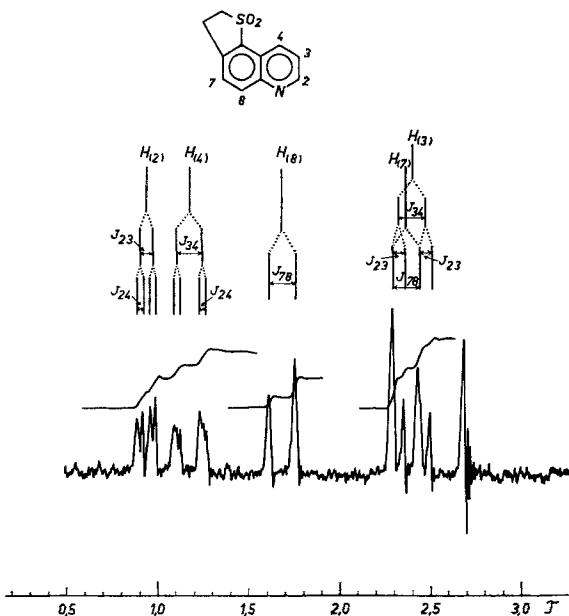


Abb. 1

Vor allem das den Protonen der Chinolinstellungen 7 und 8 entsprechende AB-System ist deutlich zu erkennen; sein dem H<sub>(7)</sub> entsprechender Teil fällt mit 2 Signalen des H<sub>(3)</sub>-Quartetts zusammen. Diese Überlagerung ist auch aus der Integrationskurve zu erkennen. Wie auch bei anderen Chinolinderivaten üblich, tritt das H<sub>(2)</sub> als Quartett bei tiefstem Feld auf.

Die aus dem Spektrum zu entnehmenden chemischen Verschiebungen der aromatischen Protonen entsprechen sowohl größenordnungsmäßig wie in ihrer Abfolge den für diverse Chinolinderivate publizierten (z. B.<sup>6, 7</sup>).

$\tau$ -Werte von **6** (bei Raumtemp. in verd. CDCl<sub>3</sub>-Lösung):

$\tau_2$	$\tau_3$	$\tau_4$	$\tau_7$	$\tau_8$
0,94	2,39	1,18	2,36	1,69

(Die Fehlergrenzen der angegebenen  $\tau$ -Werte entsprechen etwa  $\pm 0,2$ ; für H<sub>(4)</sub> etwa  $\pm 0,3$ .)

Auch die ermittelten Kopplungskonstanten sind in Übereinstimmung mit den z. B. von Schaefer<sup>8</sup> für Chinolin und einige Chinolinderivate angegebenen:

<sup>6</sup> F. A. L. Anet, J. Chem. Physics **32**, 1274 (1960).

<sup>7</sup> W. Brügel, Z. Elektrochem. **66**, 159 (1962).

<sup>8</sup> T. Schaefer, Canad. J. Chem. **39**, 1864 (1961).

## Kopplungskonstanten (in ppm)

	$J_{23}$	$J_{24}$	$J_{34}$	$J_{78}$
Verbindung <b>6</b>	$4,3 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$	$8,6 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,3$
Chinolin <sup>8</sup>	$4,1 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$	$8,5 \pm 0,3$	$8,2 \pm 0,3$

Ein  $J_{48}$  von dem in der Literatur angegebenen<sup>8</sup> Betrag von etwa 1,0 ppm ist auch für **6** möglich.

Das mittels *Skraupscher* Chinolinsynthese erhaltene 2,3-Dihydrothieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxyd (**6**) ist erwartungsgemäß basisch; es gibt ein Hydrochlorid und lieferte mit Methyljodid ein Jodmethylat (**7**). Ähnlich dem Chinolin setzt es der Nitrierung erhebliche Schwierigkeiten entgegen (s. exper. Teil).

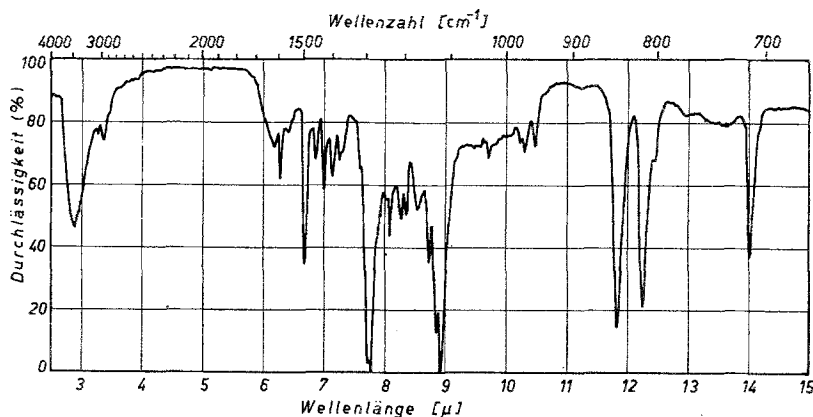


Abb. 2. IR-Spektrum von **6** (0,5 % in KBr)

## Experimenteller Teil

Hydrierungen von 6-Nitro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxyd (A):a) Katalytische Hydrierung zu 2,3-Dihydro-6-nitro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxyd (**1**)

Eine Suspension von 10 g Pd-Aktivkohlekatalysator (Merck) in 120 ml Methanol wurde nach Vorhydrierung in der Schüttelzelle mit einer Lösung von 10,0 g A in 120 ml Dioxan versetzt und bis zur Beendigung der H<sub>2</sub>-Aufnahme bei Raumtemp. unter schwachem Überdruck hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, die Lösung unter vermind. Druck eingedampft und der z. T. ölige Rückstand in verd. HCl aufgenommen. Die säureunlösliche Fraktion wurde abgesaugt, mit verd. HCl und Wasser gewaschen und getrocknet: 5,1 g **1**. Nach Umkrist. aus Methanol wurde bei 115–125° (Badtemp.) und 10<sup>-3</sup> Torr sublimiert: farblose Kristalle, Schmp. 130–133°.

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>S. Ber. C 45,07, H 3,31, O 30,01.  
Gef. C 45,03, H 3,09, O 30,00.

b) *Hochdruckhydrierung zu 2,3-Dihydro-6-amino-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (2)*

50,0 g A und etwa 20 g Pd-Aktivkohle-Katalysator (Merck) wurden 5 Stdn. in 250 ml Dioxan und 50 ml Methanol bei 100 Atm. H<sub>2</sub> bei Raumtemp. gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung unter vermind. Druck eingedampft: 45 g rohes 2; nach Umkrist. aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle gelbliche Kristalle, Schmp. 203—205°.

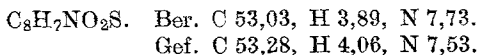


c) *Reduktion mit naszentem Wasserstoff zu 6-Amino-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (3)*

Zu einer bei 40—50° (Innentemp.) heftig gerührten Suspension aus 12,0 g fein gepulv. A in 250 ml konz. HCl wurden innerhalb von 10 Min. 16 g Sn-Pulver eingetragen, wobei sich nach einiger Zeit eine klare Lösung bildete. Nach weiteren 30 Min. Rühren bei 60° wurde erkalten gelassen. Beim Stehen im Eisschrank fielen gelbliche Kristalle aus, die abgesaugt und ohne Waschen in wenig konz. NaOH digeriert wurden. Das dabei als voluminöser, gelblicher Niederschlag ausfallende Rohprodukt wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet.

Durch Extrahieren der alkal. Lösung mit Äther konnte eine weitere Fraktion des merklich wasserlöslichen Produktes isoliert werden.

Gesamtausb.: 6,3 g gelbe Kristalle, Schmp. 162—165°. Hochvakuumsublimation bei 140—150° (Luftbadtemp.) und 10<sup>-3</sup> Torr lieferte gelbe Kristalle von unverändertem Schmp.



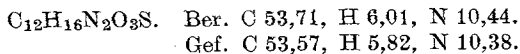
*6-Acetylamino-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (4)*

1,0 g 3 wurde 3 Stdn. in 30 ml Essigsäureanhydrid unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen der Lösung unter vermind. Druck wurde Rückstand aus Methanol mehrfach umkristallisiert: 0,2 g gelbliche Kristalle, Schmp. 186—190° (nach einer Veränderung der Kristallstruktur bei etwa 170°). Sublimation bei 150—160° (Badtemp.) und 10<sup>-3</sup> Torr gab farblose Kristalle, Schmp. 195—197°.

*2,3-Dihydro-3-morpholinyl-6-amino-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (5)*

3,0 g 3 und 20 g Morpholin wurden 30 Min. in 300 ml Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde filtriert und eingedampft, das zurückbleibende viskose, gelbe Öl in 2n-HCl gelöst und die Lösung filtriert. Durch Zusatz von NH<sub>3</sub> fiel ein schmutzig-weißer Niederschlag aus, der abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet wurde: 2,4 g Rohprodukt von 5. Durch mehrfache Extraktion der ammoniakal. Lösung mit Äther, Trocknen der Ätherlösung über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Eindampfen konnte eine weitere Fraktion an Rohprodukt gewonnen werden.

Nach Umkristallisation aus wenig Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 191—192°.



*2,3-Dihydro-thieno[2,3-f]chinolin-1,1-dioxid (6)*

15,0 g **2** wurden 2 Stdn. in einem Gemisch aus 30 g entwässertem Glycerin, 5 ml Nitrobenzol und 15 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  unter  $\text{N}_2$  auf  $140\text{--}150^\circ$  (Innentemp.) erhitzt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt, der ausfallende Niederschlag abfiltriert und mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gewaschen. Durch Versetzen mit konz.  $\text{NH}_3$  wurde die Base freigesetzt. Das rohe **6** wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert: 12,5 g sandfarbene Kristalle mit einem Schmelzintervall von  $234$  bis  $246^\circ$  (nach einer Veränderung der Kristallstruktur bei etwa  $190^\circ$ ). Sublimation bei  $190\text{--}200^\circ$  (Badtemp.) und  $10^{-3}$  Torr lieferte 7,0 g farblose Kristalle, Schmp.  $246\text{--}247^\circ$  (nach einer Veränderung der Kristallstruktur bei etwa  $200^\circ$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ . Ber. C 60,26, H 4,14, N 6,39.  
Gef. C 60,32, H 4,16, N 6,52.

*Hydrochlorid*: Durch Versetzen der Lösung von **6** in Äthanol mit äthanol. HCl und Fällen mit Äther; nach Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp.  $241\text{--}243^\circ$  (nach zwei Veränderungen der Kristallstruktur bei etwa  $140^\circ$  und  $205^\circ$ ).

*Versuche zur Nitrierung von 6*

a) Eine Lösung von 1,5 g **6** in 10 ml konz.  $\text{HNO}_3$  wurde in ein Gemisch von 6 ml konz.  $\text{HNO}_3$  und 10 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eingetragen und das Reaktionsgemisch 30 Min. auf  $45^\circ$  (Innentemp.) erwärmt. Anschließend wurde unter Kühlen mit Wasser verdünnt und alkalisch gemacht, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: schmutzigweiße Kristalle, Schmp.  $243\text{--}245^\circ$ .

Der Mischschmelzpunkt mit reinem **6** zeigte keine Depression; IR-Spektren und Dünnschichtchromatogramme stimmten überein.

b) Eine Lösung von 1,3 g **6** in 7 ml rauchend.  $\text{HNO}_3$  wurde mit 4 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  vereinigt. Nach 30 Min. Schütteln bei Raumtemp. und 30 Min. Erhitzen im kochenden Wasserbad Aufarbeitung und Ergebnis wie bei a).

*2,3-Dihydro-thieno[2,3-f]chinolin-1,1-dioxid-jodmethylat (7)*

2,0 g **6** wurden mit 15 ml Methyljodid in 20 ml Methanol 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Rohprodukt wurde abgesaugt; Einengen der Lösung ergab eine weitere Fraktion: zusammen 1,7 g orangegelbes Rohprodukt von **7**, nach Umkrist. aus Äthanol orangegelbe Kristalle, Zers.  $224\text{--}226^\circ$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{JNO}_2\text{S}$ . Ber. J 35,13. Gef. J 35,02.

Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt; sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Das *NMR*-Spektrum der Verbindung **6** wurde mit einem Varian A-60 A im Institut für Organische Chemie der Universität Wien aufgenommen. Für diese Aufnahme sowie für wertvolle Diskussion danke ich Herrn Dr. *W. Silhan* vom gleichen Institut.

Die IR-Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer Infracord 137 aufgenommen.