

Über die Synthese von substituierten Thieno[3,4—*b*]chinolin-9(4*H*)-onen

Von

O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Österreich

(Eingegangen am 8. April 1974)

*The Synthesis of Substituted Thieno[3,4—*b*]quinoline-9(4*H*)-ones*

The synthesis of in position 4 substituted thieno[3,4—*b*]quinoline-9(4*H*)-ones (**6**) by aromatization of 1,4-dihydrothieno[3,4—*b*]quinoline-9(3*H*)-ones (**4**) and attempts to cyclize 4-phenylamino-3-thiophenecarboxylic acid (**3 c**), or derivatives thereof, to compounds of type **6** are described.

Ziel dieser Arbeit war die Synthese von Verbindungen des Typs **6**. Bei Beachtung bewährter Acridonsynthesen schien es vorerst zielführend, die Carbonsäure **3 c** bzw. ein Derivat davon zu cyclisieren.

Die dazu herangezogenen 4-Phenylamino-3-thiophencarbonsäure-Derivate (**3 b**, **3 d**, **3 e** und **3 f**) waren unter Verwendung bekannter Verfahren (Patentschrift der Farbwerke Hoechst AG.¹), ausgehend von dem Ketoester **1 b**² bzw. dem Ketocarbonsäurenitril **1 a**¹, gut zugänglich*.

Es konnten jedoch weder die Carbonsäuren **3 c** und **3 f** (durch Umsetzung mit POCl₃, PCl₅, Oxalylehlorid, konz. H₂SO₄ oder Polyphosphorsäure) noch der Methylester **3 b** (durch Erhitzen in Polyphosphorsäure oder Tri-äthylenglykol) zum Thienochinolin **6 a** cyclisiert werden, da unter allen untersuchten Bedingungen völlige Zersetzung erfolgte. Beim bloßen Erhitzen von **3 b** ohne Katalysator auf 300°** fand keine Zersetzung, aber auch keine Umsetzung statt. Die N-acylierten Aminoester **3 d** und

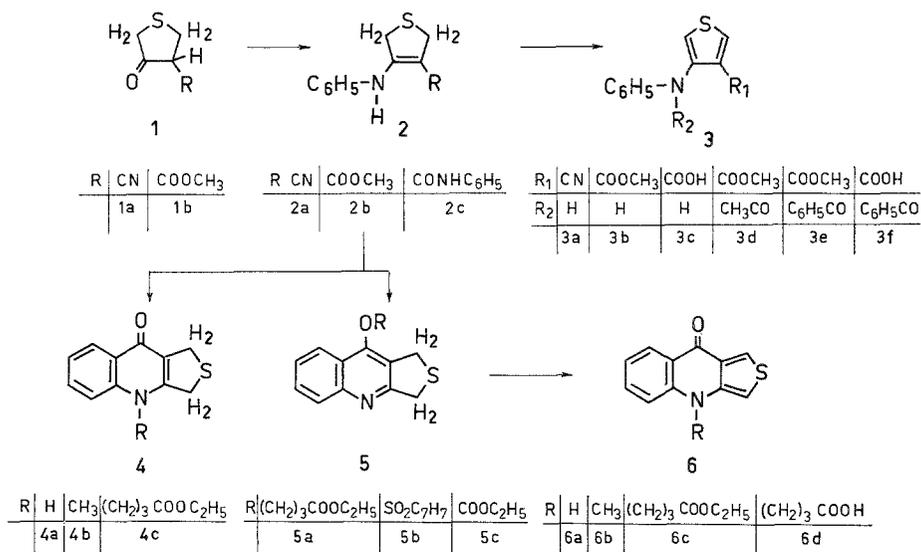
* Zur Synthese des Enamins **2 b** aus dem Ketoester **1 b** und Anilin mußte auf die sehr lange Reaktionszeiten erfordernde Methode von Blount et al.³ zurückgegriffen werden, da bei höherer Temperatur überwiegend das Amid **2 c** entstand.

** Ein Verfahren, das z. B. von Blount et al.³ und in neuerer Zeit von MacDowell et al.⁴ zu ähnlichen Ringschlüssen mit Erfolg angewendet worden ist.

3 e blieben nicht nur beim Erhitzen bis 300°, sondern auch bei Umsetzung mit Polyphosphorsäure oder POCl₃ unverändert.

Aus diesen Gründen mußte zur Synthese von **6** von dem nach *MacDowell* et al.⁴ zugänglichen Thienochinolinon **4 a** ausgegangen werden.

Das Na-Salz von **4 a** lieferte bei der Reaktion mit Halogeniden wechselnde Mengen an O- bzw. N-substituierten Produkten. Methylierung gab nur N-*, Reaktion mit 4-Brom-buttersäureäthylester O-



und N-, Umsetzung mit Tosylehlorid bzw. Chlorameisensäureäthylester nur O-Substitution.

Die Strukturbestimmung der so erhaltenen Thienochinoline erfolgte durch Vergleich ihrer IR-Spektren und durch chemische Reaktion.

Während die N-substituierten Thienochinolone im Bereich 1600 bis 1660 cm⁻¹ drei intensive Banden aufwiesen** und leicht aromatisiert werden konnten, zeigten die O-substituierten Verbindungen von 1550 bis 1660 cm⁻¹ drei Banden nur geringer bis mittlerer Intensität** und gaben keine isolierbaren Aromatisierungsprodukte.

* Über die Sonderstellung des CH₃J vgl. *Elderfield*⁵.

** **4 b**: 1600 (s), 1650 (s), 1660 (s). **4 c**: 1620 (s), 1640 (s), 1660 (s).

5 a: 1600 (w), 1640 (w), 1660 (w). **5 b**: 1590 (m), 1600 (w), 1620 (m). **5 c**: 1570 (w), 1610 (w), 1640 (m).

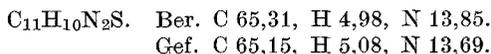
(*MacDowell* et al.⁴ vermuten eine besondere Instabilität einer voll konjugierten orthochinoiden Struktur, wie sie bei der Aromatisierung von Verbindungen des Typs **5** entstehen müßte.)

Die angestrebte Darstellung von Verbindungen des Typs **6** erfolgte durch Aromatisierung der Thienochinolinone mittels SeO_2 , Chloranil oder — am günstigsten — mittels Redoxharz II der Fa. Merck*. **6 a** konnte nicht erhalten werden, da bei den Versuchen zur Aromatisierung von **4 a** stets nur eine große Zahl farbiger Verbindungen entstand.

Experimenteller Teil

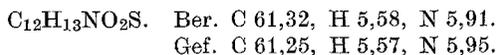
2,5-Dihydro-4-phenylamino-3-thiophencarbonitril (2 a)

22,8 g **1 a**¹ wurden mit 18,2 g Anilin und 1 ml Essigsäure 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. 27,1 g farblose Kristalle (aus Methanol), Schmp. 118—119°.



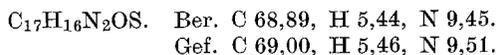
2,5-Dihydro-4-phenylamino-3-thiophencarbonsäuremethylester (2 b)

80,0 g **1 b**² wurden mit 47,0 g Anilin, 0,1 ml Eisessig sowie 100 g NaOH-Pulver 10 Tage bei Zimmertemp. belassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Benzol mehrfach digeriert, bis die Hauptmenge an **2 b** herausgelöst war. Eindampfen der Benzolextrakte und Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol gab 65,2 g farblose Kristalle, Schmp. 91—92°.



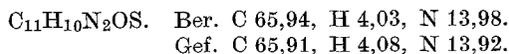
2,5-Dihydro-4-phenylamino-3-thiophencarbonsäureanilid (2 c)

Die bei der Herstellung von **2 b** nach dem Digerieren mit Benzol erhaltenen Rückstände wurden in CH_2Cl_2 aufgenommen; die filtrierte Lösung hinterließ als Eindampfrückstand 38,6 g farblose Kristalle, Schmp. (aus Essigester) 155—156°.



4-Phenylamino-3-thiophencarbonitril (3 a)

92,1 g **2 a** wurden mit 100 g Chloranil in 1,2 l Xylol 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann 16 Stdn. bei Zimmertemp. belassen. Das ausgefallene Tetrachlorhydrochinon wurde abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. 77,8 g farblose Kristalle, Schmp. 88—89°.



* Auf der Dünnschichtplatte wurde auch Aromatisierung durch den Luftsaauerstoff beobachtet.

4-Phenylamino-3-thiophencarbonsäuremethylester (3 b)

12,6 g **2 b** wurden mit 13,6 g Chloranil in 100 ml Xylol 3 Stdn., wie für **2 a** beschrieben, umgesetzt und analog aufgearbeitet. Gelbes Öl. Sdp.₅ 163—164°. Zur Analyse wurde bei 100° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr im Kugelrohr destilliert.

C₁₂H₁₁NO₂S. Ber. C 61,78, H 4,75, N 6,00.
Gef. C 62,00, H 4,83, N 6,14.

4-Phenylamino-3-thiophencarbonsäure (3 c)

60,3 g **3 b** wurden mit 20 g NaOH in einer Mischung von 500 ml H₂O und 500 ml Dioxan 2 Stdn. gekocht; nach Eingießen in 3 l Wasser wurde mit konz. HCl angesäuert, abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. 43,9 g schwach bräunliche Kristalle. Schmp. 170° (Zers. und Gasentwicklung).

C₁₁H₉NO₂S. Ber. C 60,25, H 4,14, N 6,39.
Gef. C 60,19, H 4,25, N 6,32.

4-Acetylphenylamino-3-thiophencarbonsäuremethylester (3 d)

5,1 g **3 b** wurden mit 20 ml Acetylchlorid und 100 ml absol. Dioxan 56 Stdn. gekocht, im Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit NaHCO₃ entsäuert, mit Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft; aus Äthanol 4,9 g farblose Kristalle, Schmp. 126°.

C₁₄H₁₃NO₃S. Ber. C 61,07, H 4,76, N 5,09.
Gef. C 61,09, H 4,72, N 5,03.

4-Benzoylphenylamino-3-thiophencarbonsäuremethylester (3 e)

4,4 g **3 b** wurden mit 16 ml Benzoylchlorid und 100 ml absol. Dioxan, wie für **3 d** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. 4,9 g farblose Kristalle, Schmp. (aus Äthanol) 122—123°.

C₁₉H₁₅NO₃S. Ber. C 67,64, H 4,48, N 4,15.
Gef. C 67,51, H 4,59, N 4,13.

4-Benzoylphenylamino-3-thiophencarbonsäure (3 f)

3,7 g **3 e** in 10 ml Dioxan wurden zu einer Lösung von 0,7 g NaOH in 10 ml H₂O gefügt, 2 Stdn. gekocht, mit 100 ml H₂O verdünnt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die wäßr. Phase mit konz. HCl angesäuert und der Niederschlag aus Essigester umkristallisiert. 3,3 g farblose Kristalle, Schmp. 185—186°.

C₁₈H₁₃NO₃S. Ber. C 66,86, H 4,05, N 4,33.
Gef. C 66,65, H 4,13, N 4,27.

*1,4-Dihydro-4-methyl-thieno[3,4-*b*]chinolin-9(3*H*)-on (4 b)*

2,17 g **4 a**⁴ wurden in 10,0 ml absol. methanol. 1,0*n*-NaOCH₃ gelöst, zur Trockene gedampft, der Rückstand in 30 ml absol. DMF gelöst, 0,63 ml CH₃J zugefügt und 3 Stdn. bei Zimmertemp. belassen. Nach Verdünnen mit 250 ml H₂O, Aufnehmen des Niederschlages in CH₂Cl₂ und Filtrieren wurden 0,2 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Der Eindampfrückstand

des Filtrates gab, aus CH_2Cl_2 umkristallisiert, 1,5 g schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 231—232°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$. Ber. C 66,33, H 5,10, N 6,45.
Gef. C 66,07, H 5,11, N 6,38.

4-(1,3,4,9-Tetrahydro-9-oxo-thieno[3,4-b]chinolin)-buttersäureäthylester (4 c)

Ansatz: 2,17 g **4 a**, 10,0 ml 1,0*n*- NaOCH_3 -Lösung, 2,0 g γ -Brombuttersäureäthylester. Umsetzung und Aufarbeitung analog zu **4 b**, jedoch wurde 5 Stdn. auf dem sied. Wasserbad erhitzt. Aus Essigester 1,0 g gelbliche Prismen, Schmp. 150—152°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$. Ber. C 63,80, H 6,03, N 4,41.
Gef. C 64,10, H 6,00, N 4,43.

9-(3'-Äthoxycarbonylpropoxy)-1,3-dihydro-thieno[3,4-b]chinolin (5 a)

Eindampfen der Essigestermutterlauge von **4 c** und Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol gab 0,6 g schwach rötliche Nadeln, Schmp. 66—67°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$. Ber. C 63,80, H 6,03, N 4,41.
Gef. C 64,00, H 5,94, N 4,42.

1,3-Dihydro-9-tosyloxy-thieno[3,4-b]chinolin (5 b)

Ansatz: 3,0 g **4 a**, 13,8 ml 1,0*n*- NaOCH_3 -Lösung, 3,7 g Tosylehlorid. Umsetzung und Aufarbeitung wie bei **4 b**, jedoch wurde die Reaktionstemp. auf 10° gehalten. Nach Kristallisation aus Äthanol/Aktivkohle 3,1 g farblose Prismen, Schmp. 143—145° (Zers.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2$. Ber. C 60,48, H 4,23, N 3,92.
Gef. C 60,22, H 4,23, N 3,85.

9-Äthoxycarbonyloxy-1,3-dihydro-thieno[3,4-b]chinolin (5 c)

Ansatz: 2,17 g **4 d**, 10,0 ml 1,0*n*- NaOCH_3 -Lösung, 1,1 g Chlorameisensäureäthylester. Umsetzung und Aufarbeitung wie bei **5 b**. 2,0 g farblose Kristalle, Schmp. (aus Benzol) 100—101°

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$. Ber. C 61,08, H 4,76, N 5,09.
Gef. C 61,20, H 4,76, N 5,07.

4-Methyl-thieno[3,4-b]chinolin-9(4H)-on (6 b)

Methode 1: 2,2 g **4 b** wurden mit 2,6 g Chloranil in 100 ml Benzol 70 Stdn. gekocht, mit 2*n*- NaOH erschöpfend extrahiert, die org. Phase mit H_2O gewaschen, getrocknet, eingedampft, in CH_2Cl_2 aufgenommen und über eine Säule (20 × 100 mm) mit Kieselgel 60 (Korngröße 0,063 bis 0,200 mm, Fa. Merck) filtriert. Nach Eindampfen des Filtrates und Kristallisation des Rückstandes aus Essigester wurden 0,9 g gelbe Plättchen, Schmp. 189—190°, erhalten.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NOS}$. Ber. C 66,95, H 4,21, N 6,51.
Gef. C 67,20, H 4,25, N 6,47.

Methode 2: Zu 0,5 g **4 b** in einer sied. Mischung von 1 ml Methanol und 20 ml absol. Dioxan wurden zuerst binnen 1 Stde. 0,17 g SeO_2 , dann inner-

halb 4 Stdn. weitere 0,1 g SeO₂ in Portionen zugegeben. Dann wurde das Reaktionsgemisch heiß filtriert, das Filtrat in H₂O gegossen, der ausgeschiedene Niederschlag in CH₂Cl₂ aufgenommen und weiter wie nach Methode 1 verfahren. 0,13 g gelbe Plättchen, Schmp. 189—190°.

4-(4,9-Dihydro-9-oxo-thieno[3,4-*b*]chinolin)-buttersäureäthylester (6 c)

2,9 g 4 c wurden mit 13 g Redoxharz II (Fa. Merck) in 150 ml absol. Diäthylenglykoldiäthyläther 45 Min. bei 120° gerührt, heiß abgesaugt, der Rückstand mit Äthanol 3mal ausgekocht und die vereinigten org. Phasen im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und über eine Säule (200 × 20 mm) mit Kieselgel 60 (Korngröße 0,063—0,200 mm, Fa. Merck) filtriert; nach Eindampfen 1,2 g gelbe Kristalle, Schmp. (aus Essigester) 120°.

C₁₇H₁₇NO₃S. Ber. C 64,74, H 5,43, N 4,44.
Gef. C 64,80, H 5,32, N 4,43.

4-(4,9-Dihydro-9-oxo-thieno[3,4-*b*]chinolin)-buttersäure (6 d)

1,0 g 6 c, in 10 ml Äthanol gelöst, wurden in sied. 0,5*n*-NaOH getropft, 1 Stde. gekocht; 0,7 g gelbe Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 162—164°.

C₁₅H₁₃NO₃S. Ber. C 62,70, H 4,56, N 4,48.
Gef. C 62,77, H 4,62, N 4,81.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt; die Schmelzpunkte wurden nach Kofler bestimmt.

Alle IR-Spektren wurden in KBr-Preßlingen in einer Konzentration von 0,5 Gew% mit einem IR-Spektrophotometer Perkin-Elmer 157 P aufgenommen.

Literatur

- ¹ Farbwerke Hoechst AG., Neth. Appl. 6 604 747 (Cl. CO 7d), Oct. 11, 1966; Ger. Appl. April 10, 1965.
- ² O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, Mh. Chem. **104**, 1520 (1973).
- ³ B. K. Blount, W. H. Perkin und S. G. P. Plant, J. Chem. Soc. [London] **1929**, 1983.
- ⁴ D. W. H. MacDowell, A. T. Jeffries und M. D. Meyers, J. Org. Chem. **36**, 1416 (1971).
- ⁵ R. C. Elderfield, in: R. C. Elderfield (Ed.), Heterocyclic Compounds **4**, 151 (New York 1952).

Prof. Dr. O. Hromatka
Institut für Organische Chemie
Technische Hochschule Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich