

## Synthese von Thieno[2,3-*f*]chinolin-Derivaten

Von

F. Sauter und G. Büyük\*

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

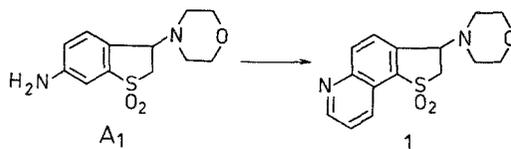
(Eingegangen am 7. Mai 1974)

### *Synthesis of Thieno[2,3-*f*]quinolines*

Catalytic hydrogenation of 2,3-dihydro-thieno[2,3-*f*]quinoline-1,1-dioxide yielded 2,3,6,7,8,9-hexahydrothieno[2,3-*f*]quinoline-1,1-dioxide, which was substituted via the corresponding chloroacetyl compounds to several 6-aminoacetyl-derivatives. *Skraup's* synthesis using 6-amino-2,3-dihydro-3-morpholino-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxide gave 2,3-dihydro-3-morpholino-thieno[2,3-*f*]quinoline.

In Fortsetzung von früheren Arbeiten<sup>1</sup> über das damals neue Thieno[2,3-*f*]chinolin-System wurden von uns Derivate des 2,3-Dihydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxids mit basischer Substitution angestrebt.

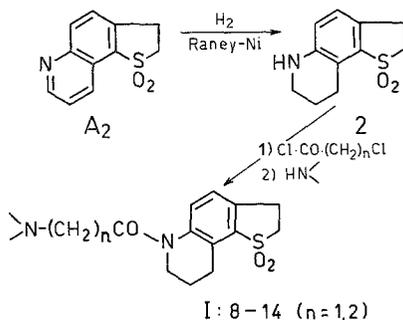
Es lag nahe, in Analogie zur Synthese des unsubstituierten 2,3-Dihydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxids<sup>1</sup> entsprechend basisch substituierte 6-Amino-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophene der *Skraup'schen* Chinolin-Synthese zu unterwerfen. Dazu boten sich vor allem Verbindungen wie das 6-Amino-2,3-dihydro-3-morpholino-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (**A<sub>1</sub>**) an, welche aus dem von *Challenger* und *Clapham*<sup>2</sup> hergestellten 6-Nitro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid durch selektive Reduktion der Nitrogruppe mit Sn + HCl und anschließende Addition heterocyclischer sekundärer Amine (z. B. Morpholin) an das  $\Delta^2$ -Produkt erhältlich<sup>1</sup> sind.



\* Neue Anschrift: Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich, Universitätsstraße 6/8, CH-8006 Zürich, Schweiz.

Dieser Weg erwies sich zwar als durchaus gangbar, war aber so verlustreich, daß er nicht weiter verfolgt wurde.

Ein besonders rationeller Syntheseweg zu einer ganzen Gruppe von basisch substituierten Thieno[2,3-*f*]chinolin-Derivaten wurde dagegen in der katalytischen Hydrierung des 2,3-Dihydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxids (**A**<sub>2</sub>) zum 2,3,6,7,8,9-Hexahydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxid (**2**)<sup>3</sup>, dessen Acylierung zu 6-(ω-Chloroacyl)-Derivaten (**6**, **7**) sowie deren Umsetzung mit sekundären Aminen zu den Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gefunden:



Die katalytische Hydrierung zu **2** erfolgte mittels Raney-Nickel (**W**<sub>6</sub>) schon bei Normaldruck und Raumtemperatur in praktisch quantitativer Ausbeute; auch die daran anschließenden Umsetzungen von **2** mit Chloracetylchlorid bzw. β-Chlorpropionylchlorid zu **6** und **7** sowie die Reaktionen dieser Zwischenprodukte mit den entsprechenden Basen (HNMe<sub>2</sub>, Piperidin, Morpholin, N-Methyl-piperazin) zu den Endprodukten der allgemeinen Formel **I** (**8** bis **14**), lieferten sehr gute Ausbeuten.

### Experimenteller Teil

#### 3-Morpholino-2,3-dihydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxid (**1**)

3,0 g 6-Amino-3-morpholino-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (**A**<sub>1</sub>) wurden in einem Gemisch aus 7,0 g wasserfr., frisch destill. Glycerin, 1,0 ml Nitrobenzol und 5,0 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 Stdn. auf 140—150° (Innentemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mehrfach mit warmer verdünnter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> digeriert.

Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit NH<sub>3</sub> alkalisch gemacht; der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen und getrocknet; 0,7 g Rohprodukt (**1**); nach Hochvakuumsublim. bei 140—150° (Luftbadtemp.) und 10<sup>-3</sup> Torr farblose Kristalle, Zers. ab 228° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab etwa 183°).

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 59,20, H 5,30. Gef. C 59,60, H 5,08.

*2,3,6,7,8,9-Hexahydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxid (2)*

Eine Lösung von 3,0 g 2,3-Dihydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxid (A<sub>2</sub>) in 250 ml Benzol wurde bei Normaldruck und Raumtemp. in einer Schüttelente über Raney-Nickel-W6 katalytisch hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge H<sub>2</sub> wurde der Katalysator über Hyflo-Filterhilfe abgesaugt und das Filtrat eingedampft: prakt. quantitative Ausbeute an kristall. Rohprodukt (2); nach Umkristallisieren aus Benzol farblose Kristalle, Schmp. 163—164° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab etwa 150°).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S. Ber. C 59,17, H 5,87, N 6,27.  
Gef. C 59,34, H 5,84, N 6,27.

*6-Acetyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxid (3)*

Eine Lösung von 1,0 g 2 in 50 ml Ac<sub>2</sub>O wurde über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen, dann unter vermindertem Druck eingedampft und das Rohprodukt aus Benzol umkristallisiert: 1,0 g farblose Kristalle (3), Schmp. 169—170°.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S. Ber. C 58,85, H 5,70, N 5,28.  
Gef. C 59,05, H 5,65, N 5,25.

*6-Methoxycarbonylacetyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxid (4)*

Eine Lösung von 1,5 g 2 in 100 ml Malonsäuredimethylester wurde etwa 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der krist. Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert: 1,5 g farblose Kristalle (4), Schmp. 148—151°.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S. Ber. C 55,72, H 5,30, N 4,33.  
Gef. C 55,99, H 5,28, N 4,35.

*6-Methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxid (5)*

Eine Lösung von 2,0 g 2 in 50 ml Benzol wurde mit 50 ml CH<sub>3</sub>J versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus MeOH umkristallisiert: 1,8 g farblose, glänzende Kristallschuppen, Schmp. 175—176° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab etwa 165°).

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S. Ber. C 60,73, H 6,37, N 5,90.  
Gef. C 60,32, H 6,38, N 5,84.

*6-Chloracetyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxid (6)*

Eine Lösung von 2,0 g 2 in 30 ml Chloracetylchlorid wurde 75 Min. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde eingedampft, der Rückstand mit etwas Toluol aufgenommen und abermals eingedampft. 2,6 g 6; nach Umkristallisieren aus Benzol farblose Kristalle, Schmp. 190—192°.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S. Ber. C 52,09, H 4,71, N 4,67.  
Gef. C 52,04, H 4,69, N 4,69.

6-( $\beta$ -Chlorpropionyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-thieno[2,3-f]chinolin-1,1-dioxid (7)

Wie bei **6**, aber  $\beta$ -Chlorpropionylehlorid statt Chloracetylehlorid, Schmp. von **7**: 166—169°.

$C_{14}H_{16}ClNO_3S$ . Ber. C 53,59, H 5,14, N 4,46.

Gef. C 53,35, H 5,00, N 4,63.

In  $\omega$ -Stellung subst. 6-Acyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-thieno[2,3-f]chinolin-1,1-dioxide der allgem. Formel I

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

1 (Gew.-)Teil **6** bzw. **7** wird in 40—70 Teilen Benzol gelöst, mit 10—15 Teilen des gewählten sekundären Amins versetzt und das Reaktionsgemisch 1—2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Falls Hydrochloridniederschläge ausfallen, wird filtriert; dann wird zur Trockene eingedampft, nach Zusatz von etwas Dimethylformamid unter vermindertem Druck nochmals eingedampft und der Rückstand entweder direkt aus *EtOH* (unter Zusatz von Aktivkohle) umkristallisiert oder in Wasser (bzw. verd. HCl) gelöst und die Base der allgem. Formel I aus der filtrierten Lösung durch  $NH_3$ -Zusatz gefällt sowie anschließend ebenfalls aus *EtOH* umkristallisiert.

6-Dimethylaminoacetyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-thieno[2,3-f]chinolin-1,1-dioxid (8)

*Hydrochlorid*: farblose Kristalle, Zers. 275—276° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab etwa 230°).

$C_{15}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$ . Ber. C 52,24, H 6,14, N 8,12.

Gef. C 52,07, H 5,99, N 8,13.

6-Piperidinoacetyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-thieno[2,3-f]chinolin-1,1-dioxid (9)

*Hydrochlorid*: farblose Kristalle, Schmp. 124—126°.

$C_{18}H_{24}N_2O_3S \cdot HCl$ . Ber. C 56,17, H 6,55, N 7,28.

Gef. C 56,27, H 6,43, N 7,25.

6-Morpholinoacetyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-thieno[2,3-f]chinolin-1,1-dioxid (10)

*Base*: farblose Kristalle, Schmp. 143—145°.

$C_{17}H_{22}N_2O_4S$ . Ber. C 58,27, H 6,33, N 7,99.

Gef. C 57,98, H 6,25, N 7,90.

6-[ (4-Methyl-1-piperazinyl)-acetyl ]-2,3,6,7,8,9-hexahydro-thieno[2,3-f]chinolin-1,1-dioxid (11)

*Hydrochlorid*: farblose Kristalle, Zers. ab 256°.

$C_{18}H_{25}N_3O_3S \cdot HCl$ . Ber. C 54,06, H 6,55, N 10,51.

Gef. C 54,10, H 6,43, N 10,43.

6-( $\beta$ -Dimethylaminopropionyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-thieno[2,3-*f*]-chinolin-1,1-dioxid (**12**)

*Base*: farblose Kristalle, Schmp. 145—147°.

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 59,60, H 6,88, N 8,69.  
Gef. C 59,53, H 6,83, N 8,67.

6-( $\beta$ -Piperidinopropionyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxid (**13**)

*Base*: farblose Kristalle, Schmp. 163—165°.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 62,96, H 7,23, N 7,73.  
Gef. C 62,99, H 7,24, N 7,68.

6-( $\beta$ -Morpholinopropionyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-thieno[2,3-*f*]chinolin-1,1-dioxid (**14**)

*Base*: farblose Kristalle, Schmp. 168—170°.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Ber. C 59,32, H 6,64, N 7,69.  
Gef. C 59,13, H 6,69, N 7,67.

Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt (nicht korr.).  
Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium der Universität Wien ausgeführt.

### Literatur

- <sup>1</sup> *F. Sauter*, Mh. Chem. **99**, 1591 (1968).
- <sup>2</sup> *F. Challenger* und *H. Clapham*, J. chem. Soc. [London] **1948**, 1615.
- <sup>3</sup> *F. Sauter*, Österr. Pat. Nr. 315 179 (28. 1. 1974; Anmeldung: 29. 3. 1972).

*Prof. Dr. F. Sauter*  
*Institut für Organische Chemie*  
*Technische Hochschule Wien*  
*Getreidemarkt 9*  
*A-1060 Wien*  
*Österreich*