

I. TĂNĂSESCU und I. DÉNES

Thiazolochinoline, I

IM THIAZOLKERN SUBSTITUIERTE THIAZOLO[4.5-b]CHINOLINE

Aus dem Chemischen Institut der Akademie der Rumänischen Volksrepublik, Cluj

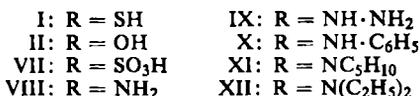
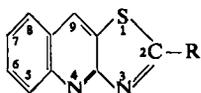
(Eingegangen am 27. Dezember 1956)

Die Oxydation des 2-Mercapto-thiazolo[4.5-b]chinolins wird untersucht und die große Reaktivität der Sulfogruppe der Thiazolo[4.5-b]chinolyl-(2)-sulfonsäure festgestellt. Durch Substitution der Sulfogruppe wird eine Reihe von Derivaten des Thiazolo[4.5-b]chinolins dargestellt.

Die Thiazolochinoline, bei denen der Thiazolkern mit dem Pyridinkern kondensiert ist, sind bisher nur wenig untersucht worden. Die erste Verbindung dieser Art, ein Mercaptoderivat des Thiazolo[4.5-b]chinolins (I) ist von GRÄNACHER¹⁾ dargestellt worden. Die Goldsalze des 2-Mercapto-thiazolo[4.5-b]- und des -[5.4-b]chinolin-chloräthylats sind in zwei Patenten²⁾ erwähnt, da sie photosensibilisierend wirken. Schließlich sind auch einige Derivate des Thiazolo[4.5-c]chinolins bekannt³⁾.

Eine nähere Untersuchung dieser heterocyclischen Verbindungsklasse scheint von Interesse zu sein, da wahrscheinlich einige Derivate physiologisch wirksam sind. Außerdem kann die Untersuchung im Hinblick auf den Chemismus dieser Verbindungen zu theoretisch interessanten Ergebnissen führen.

Als Ausgangsverbindung bei der Darstellung der Thiazolo[4.5-b]chinolinderivate diente uns das 2-Mercapto-thiazolo[4.5-b]chinolin (I) („Chinrhodin“⁴⁾).



Es war zu erwarten, daß ähnlich wie bei 2-Mercapto-benzthiazol⁴⁾ durch Oxydation dieser Verbindung die entsprechende Sulfonsäure entsteht. Allen Erwartungen entgegen führte jedoch sowohl die Oxydation mit Kaliumpermanganat in warmer, alkalischer Lösung als auch die Oxydation mit Wasserstoffperoxyd zu 2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]chinolin (II).

Die Struktur dieser Verbindung bewiesen wir durch Synthese: Durch Kondensation von *o*-Nitro-benzaldehyd mit 2,4-Dioxo-thiazolidin entstand 5-[*o*-Nitro-benzyliden]-

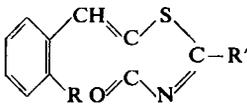
¹⁾ CH. GRÄNACHER, A. OFNER und A. KLOPFENSTEIN, *Helv. chim. Acta* **8**, 883 [1925].

²⁾ Amer. Pat. 2597856 [1952], Eastman Kodak Co. (R. E. DAMSCHRODER); C. A. **1953**, 435 a; Amer. Pat. 2642361 [1953], Eastman Kodak Co. (R. E. DAMSCHRODER und H. C. YUTZY); C. A. **1953**, 9833 f.

³⁾ G. B. BACHMAN, D. E. WELTON und Mitarbb., *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 365 [1947]; A. MAGGIOLO, ebenda **73**, 5815 [1951].

⁴⁾ L. S. EFROS und L. R. DAVIDENKOW, *J. allg. Chem. UdSSR* **21**, 2046 [1951].

2.4-dioxo-thiazolidin (III); dies wurde zu 5-[*o*-Amino-benzyliden]-2.4-dioxo-thiazolidin (IV) reduziert, das seinerseits durch Erhitzen über den Schmelzpunkt in II überging.



III: R = NO₂, R' = OH
IV: R = NH₂, R' = OH

XIII: R = NO₂, R' = NH₂

XIV: R = R' = NH₂

XV: R = NO₂, R' = NH·COCH₃

Wir erwähnen ferner die interessante Tatsache, daß durch Kondensation von *o*-Nitrobenzaldehyd mit 2.4-Dioxo-thiazolidin in wäbr. Alkohol-Lösung mit Natriumhydroxyd (eine Reaktion die, der Literatur zufolge, zur Darstellung der Benzylidenabkömmlinge des 2.4-Dioxo-thiazolidins⁵⁾ angewandt wird) in der Hauptsache Indigo entsteht. Bei Abänderung der Reaktionsbedingungen, und zwar bei Verwendung von Alkohol mit Piperidin oder Anwendung einer gewöhnlichen Perkinschen Reaktion, gelang es uns, das Kondensationsprodukt III zu erhalten. In beiden Fällen entstand aber Indigo als Nebenprodukt in kleinen Quantitäten.

Mit Alkalihydroxyden gibt 2-Hydroxy-thiazolo[4.5-*b*]chinolin die entsprechenden Salze. Trotzdem besitzt die Verbindung II Eigenschaften, die sich von denen anderer Hydroxyderivate wesentlich unterscheiden.

So verliefen Versuche zu einer Acylierung unter gewöhnlichen Bedingungen (z. B. Erwärmen mit Acetanhydrid, allein oder in Gegenwart von Pyridin, mit Acetylchlorid und Pyridin, ferner Behandeln des Natriumsalzes mit Acetylchlorid oder mit Benzoylchlorid) vollkommen ergebnislos. In allen Fällen führte die Reaktion wieder zu dem ursprünglichen Hydroxyderivat II.

Versetzt man II mit Acetanhydrid und konz. Schwefelsäure, so bildet sich lediglich das Sulfat C₁₀H₆ON₂S·H₂SO₄ (V), das man auch aus II in wasserfreiem Äther mit konz. Schwefelsäure erhält. Beim Kochen mit Acetanhydrid wird das Sulfat V jedoch in das Acetylderivat C₁₂H₈O₂N₂S·H₂SO₄ (VI) umgewandelt. V und VI sind aber sehr labil: Durch Auflösen in Pyridin und Verdünnen mit Wasser erhält man wiederum das Hydroxyderivat II.

Es sei erwähnt, daß V beim Erhitzen über den Schmelzpunkt (etwa 225°) in eine bei 268° (Zers.) schmelzende Verbindung übergeht. Letztere wurde nicht näher untersucht.

Das anomale Verhalten des Hydroxyderivates II folgt außerdem aus der Tatsache, daß es nicht gelang, seine OH-Gruppe mit Hilfe von PCl₅, POCl₃+PCl₅ und SOCl₂ durch Chlor zu ersetzen.

Die Umwandlung des 2-Mercapto-thiazolo[4.5-*b*]chinolins in Thiazolo[4.5-*b*]chinolyl-(2)-sulfonsäure (VII) konnten wir später unter milderer Bedingungen (KMnO₄ in der Kälte) durchführen. Die Sulfogruppe erwies sich als sehr labil, unvergleichlich viel labiler als in den ähnlichen heterocyclischen Verbindungen (z. B. in der Benzthiazolyl-(2)-sulfonsäure). Durch bloßes Erwärmen der Säure VII mit Wasser oder durch Auflösen in Alkalien und Wiederausfällung mit Säure erhält man das Hydroxyderivat II. Hierdurch wird verständlich, daß wir VII bei unserem ersten Oxydationsversuch nicht isolieren konnten.

⁵⁾ R. ANDREASCH, Mh. Chem. 10, 73 [1889]; A. ZIPSER, ebenda 23, 958 [1902].

Die Sulfogruppe der Säure VII ist auch durch die Aminogruppe oder durch substituierte Aminogruppen ersetzbar, und zwar schon bei Zimmertemperatur nach bloßem Mischen der Reaktionsteilnehmer. So konnten wir VII mit Ammoniak, Hydrazinhydrat, Anilin, Piperidin und Diäthylamin zu den Verbindungen VIII—XII umsetzen.

2-Amino-thiazolo[4.5-b]chinolin (VIII) versuchten wir synthetisch darzustellen. Zu diesem Zweck kondensierten wir *o*-Nitro-benzaldehyd mit Pseudothiohydantoin. Das hierbei erhaltene 5-[*o*-Nitro-benzyliden]-pseudothiohydantoin (XIII) reduzierten wir zu der entspr. Aminoverbindung XIV. Beim Erwärmen von XIV trat jedoch der erwartete Ringschluß nicht ein.

Kondensiert man *o*-Nitro-benzaldehyd mit Pseudothiohydantoin durch eine gewöhnliche Perkinsche Reaktion, so erhält man 5-[*o*-Nitro-benzyliden]-acetyl-pseudothiohydantoin (XV).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]chinolin (II): 2 g *2-Mercapto-thiazolo[4.5-b]chinolin (I)* werden in einer Lösung von 1 g KOH in 20 ccm Wasser gelöst und erwärmt, bis das gebildete Kaliumsalz in Lösung geht. Sodann fügt man unter ständigem Rühren nach und nach 80 ccm einer ebenfalls auf 70–80° erwärmten 10-proz. KMnO₄-Lösung hinzu, filtriert und neutralisiert das Filtrat mit verd. Essigsäure. Es fällt eine gelatinöse Substanz aus, die filtriert, gewaschen, getrocknet und anschließend aus Isoamylalkohol oder verd. Essigsäure unter Zugabe von Tierkohle umkristallisiert wird. Weiße Nadeln vom Schmp. 318–319° (Zers.). Ausb. 60–65% d. Th.

5 g *Chinrhodin (I)* löst man in 75 ccm 10-proz. Kalilauge, erwärmt auf 70–80°, fügt portionsweise unter Rühren 10 ccm 30-proz. H₂O₂ hinzu und arbeitet wie vorher auf. Schmp. 318–319° (Zers.). Ausb. 87% d. Th.

C₁₀H₆ON₂S (202.2) Ber. N 13.85 S 15.86 Gef. N 13.89 S 15.96

5-[o-Nitro-benzyliden]-2.4-dioxo-thiazolidin (III): 6 g *o-Nitro-benzaldehyd* werden mit 5 g *2.4-Dioxo-thiazolidin* und 6 g wasserfreiem Natriumacetat in 15 ccm Eisessig und 5 ccm Acetanhydrid 45 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Wasser und filtriert den dunklen Niederschlag ab. Man kocht mit Äthanol und filtriert warm. Auf dem Filter bleiben 0.2 g Indigo, während aus dem mit wenig Wasser verdünnten alkoholischen Filtrat 8 g *5-[o-Nitro-benzyliden]-2.4-dioxo-thiazolidin (III)* ausfallen. Aus wäbr. Acetonlösung (1:1; Tierkohle) glänzende Kristalle vom Schmp. 195–196°.

C₁₀H₆O₄N₂S (250.2) Ber. N 11.19 Gef. N 11.28

5-[o-Amino-benzyliden]-2.4-dioxo-thiazolidin (IV): Die Lösung von 5 g wasserfreiem Natriumcarbonat in 300 ccm warmem Wasser wird mit 5 g *III* versetzt. Dieses geht sofort in Lösung. Nunmehr wird Eisen(II)-hydroxyd, das man sich kurz vorher aus 40 g Eisen(II)-sulfat, gelöst in etwa 100 ccm warmem Wasser, durch Fällung mit 20 ccm konz. Ammoniak dargestellt hat, portionsweise in die noch warme Lösung eingetragen. Die sich bildenden Eisenverbindungen werden abfiltriert und das Filtrat mit verd. Essigsäure neutralisiert. Es fallen 2.3 g einer roten Substanz aus, die sich aus wäbr. Äthanol umkristallisieren läßt. Glänzende, rötlichgelbe Nadeln vom Schmp. 201–202°.

C₁₀H₈O₂N₂S (220.2) Ber. N 12.70 Gef. N 12.64

Kocht man mit Acetanhydrid, so erhält man ein Acetylderivat vom Schmp. 273° (Zers.) (aus Eisessig).

C₁₂H₁₀O₃N₂S (262.3) Ber. N 10.68 Gef. N 10.79

Das entsprechende Hydrochlorid besitzt keinen eindeutigen Schmelzpunkt.

2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]chinolin (II) aus 5-[o-Amino-benzyliden]-2.4-dioxo-thiazolidin (IV): In einem Reagenzglas werden 0.5 g *IV* in einem Bad von siedendem Nitrobenzol erwärmt. Die Substanz schmilzt und erhärtet von neuem, wobei sie sich entfärbt. Sie wird zweimal aus Isoamylalkohol (Tierkohle) umkristallisiert. Feine weiße Nadeln vom Schmp. 318–319° (Zers.).

$C_{10}H_6ON_2S$ (202.2) Ber. N 13.85 Gef. N 13.97

Darstellung der Sulfate V und VI:

a) 1 g *II*, in etwa 30 ccm Acetanhydrid suspendiert, wird mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Alles geht in Lösung, aus der sich beim Umschütteln weiße Kristalle abzuschneiden beginnen. Man filtriert und kristallisiert aus Eisessig um. Ausb. 1.6 g *2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]chinolinsulfat (V)*. *V* schmilzt unter Aufbrausen bei 216–217°, wird dann wiederum fest und schmilzt erneut bei 268° unter Rotfärbung.

$C_{10}H_6ON_2S \cdot H_2SO_4$ (300.3) Ber. N 9.32 S 21.35 Gef. N 9.30 S 21.01

b) *V* wird in *Acetanhydrid* kurz gekocht. Beim Erkalten setzen sich weiße, glänzende Platten ab, Schmp. 232° (Zers.), *2-Acetoxy-thiazolo[4.5-b]chinolinsulfat (VI)*. Aus Eisessig umkristallisiert, bildet *VI* Prismen. Die Misch-Schmelzpunktsbestimmung mit *2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]chinolinsulfat (V)* ergibt eine Depression von etwa 20°.

$C_{12}H_8O_2N_2S \cdot H_2SO_4$ (342.2) Ber. N 8.18 S 18.73 Gef. N 8.18 S 18.42

Thiazolo[4.5-b]chinolyl-(2)-sulfonsäure (VII): Man verdünnt die Lösung von 1 g *2-Mercapto-thiazolo[4.5-b]chinolin (I)* in einem kleinen Überschuß 2 n NaOH mit etwa 50 ccm Wasser und fügt tropfenweise verd. Salzsäure hinzu, bis fast alle überschüss. Natronlauge neutralisiert ist (p_H 8). Unter ständigem Umrühren fügt man sodann rasch und in großen Portionen eine kaltesättigte Lösung von Kaliumpermanganat hinzu, bis die violette Farbe bestehen bleibt (etwa 40–50 ccm). Der sich ausscheidende braune Niederschlag wird rasch abfiltriert und zum Filtrat eine wäbr. Oxalsäurelösung hinzufügt. Das Filtrat entfärbt sich, und gleichzeitig fällt die rohe Sulfonsäure (*VII*) aus. Nach dem Trocknen wird kurze Zeit in Isoamylalkohol gekocht und warm filtriert. Aus dem Filtrat scheidet sich *2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]chinolin (II)* ab. Die auf dem Filter befindliche Substanz ist die nunmehr reine *Sulfonsäure VII* vom Schmp. 268–269° (Zers.). Ausb. 70–80% d. Th.

$C_{10}H_6O_3N_2S_2$ (266.2) Ber. N 10.52 Gef. N 10.43

2-Amino-thiazolo[4.5-b]chinolin (VIII): 0.5 g *Thiazolo[4.5-b]chinolyl-(2)-sulfonsäure (VII)* wird in der Kälte mit konz. *Ammoniak* (d 0.915) versetzt und umgeschüttelt. Die Säure geht in Lösung, wobei sich sofort feine Nadeln von *VIII* abzuschneiden beginnen. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Man kristallisiert aus verd. Äthanol um. Schmp. > 360°.

$C_{10}H_7N_3S$ (201.2) Ber. N 20.89 Gef. N 20.93

Durch Kochen in *Acetanhydrid* erhält man ein *Acetylderivat* vom Schmp. > 360°.

$C_{12}H_9ON_3S$ (243.2) Ber. N 17.27 Gef. N 17.00

Das entspr. Hydrochlorid läßt sich aus verd. HCl umkristallisieren. Schmp. > 360°.

Thiazolo[4.5-b]chinolyl-(2)-hydrazin (IX): 0.5 g *VII* werden in Wasser suspendiert und verd. Natronlauge hinzugefügt, bis die Säure in Lösung geht. Nachher versetzt man mit einigen Tropfen *Hydrazinhydrat*. Sofort fallen schwach gelbliche Kristalle aus, die aus Pyridin umkristallisiert werden. Ausbeute fast quantitativ. Schmp. > 360°.

$C_{10}H_8N_4S$ (216.2) Ber. N 25.91 Gef. N 25.89

Hydrochlorid, Schmp. > 360°.

2-Phenylamino-thiazolo[4.5-b]chinolin (X): 0.5 g VII werden in der Kälte mit Anilin im Überschuß versetzt und gut verrieben. Man filtriert und kristallisiert aus Xylol oder Anilin um. Schmp. 286°. Ausbeute fast quantitativ.

$C_{16}H_{11}N_3S$ (277.3) Ber. N 15.15 Gef. N 15.36

N-[Thiazolo[4.5-b]chinolyl-(2)]-piperidin (XI): 0.5 g VII werden in etwa 10 ccm Wasser suspendiert und die gleiche Menge Piperidin hinzugefügt. Die Substanz geht in Lösung, nach Verdünnen mit Wasser scheiden sich weiße Nadeln ab. Ausb. 84% d. Th.; Schmp. 193.5° (aus wäbr. Alkohol).

$C_{15}H_{15}N_3S$ (269.3) Ber. N 15.60 Gef. N 16.63

2-Diäthylamino-thiazolo[4.5-b]chinolin (XII): 0.5 g VII versetzt man in der Kälte mit einem Überschuß (etwa 2 ccm) Diäthylamin (33-proz. Lösung). Die Substanz geht in Lösung. Man läßt bis zum nächsten Tag stehen, wobei sich 0.23 g große, glänzende Kristalle abscheiden. Das Filtrat verdünnt man mit Wasser, nach weiteren 24 Stdn. hat sich noch 0.1 g Substanz abgeschieden. Gesamtausb. 73% d. Th.; man kristallisiert aus Benzin um, Schmp. 124°.

$C_{14}H_{15}N_3S$ (257.3) Ber. N 16.33 Gef. N 16.73

5-[o-Nitro-benzyliden]-pseudothiohydantoin (XIII): 5 g *o*-Nitro-benzaldehyd, 3.9 g Pseudothiohydantoin und 4 g wasserfreies Natriumacetat werden in 30 ccm Eisessig $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht. Beim Erkalten setzt sich 5-[*o*-Nitro-benzyliden]-pseudothiohydantoin (XIII) ab. Ausb. 51% d. Th. Schwach gelbe Kristalle aus wäbr. Pyridinlösung vom Schmp. 261° (Zers.).

$C_{10}H_7O_3N_3S$ (249.2) Ber. N 16.86 Gef. N 17.01

Durch kurzes Kochen mit Acetanhydrid erhält man 5-[*o*-Nitro-benzyliden]-acetyl-pseudothiohydantoin (XV). Schmp. 253° (Zers.). Der Misch-Schmp. mit der nach Perkin synthetisierten Substanz (siehe unten) war ohne Depression.

5-[o-Amino-benzyliden]-pseudothiohydantoin (XIV): 0.5 g XIII werden in 50 ccm Alkohol suspendiert und zum Sieden erhitzt. Sodann fügt man zunächst eine Lösung von 2 g Natriumcarbonat in 15 ccm Wasser und nachher portionenweise frischgefälltes Eisen(II)-hydroxyd hinzu. Letzteres stellt man sich durch Lösen von 4 g Eisen(II)-sulfat in 15 ccm warmem Wasser und Fällung mit 2 ccm konz. Ammoniak her. Nach Zusatz des gesamten Eisen(II)-hydroxyds wird noch einige Minuten gekocht und warm filtriert. Beim Erkalten setzen sich braungelbe Kristalle ab, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 245° (Zers.).

$C_{10}H_9ON_3S$ (219.2) Ber. N 19.17 Gef. N 19.11

5-[o-Nitro-benzyliden]-acetyl-pseudothiohydantoin (XV): 7.5 g *o*-Nitro-benzaldehyd und 6 g Pseudothiohydantoin werden $\frac{1}{2}$ Stde. mit 10 g wasserfreiem Natriumacetat in 100 ccm Eisessig und 10 ccm Acetanhydrid gekocht. Die Lösung färbt sich dunkelrot, und nach dem Erkalten setzen sich lange Nadeln ab. Sie werden abfiltriert und aus Eisessig oder Äthanol umkristallisiert. Schmp. 255° (Zers.). Ausb. 69% d. Th. Durch längeres Liegen an der Luft werden die an der Oberfläche befindlichen Kristalle gelb.

$C_{12}H_9O_4N_3S$ (291.3) Ber. N 14.42 Gef. N 14.23