

I. TĂNĂSESCU und I. DÉNES

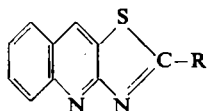
Thiazolochinoline, III¹⁾Über eine Ringspaltung
in der Reihe des Thiazolo[4.5-b]chinolins

Aus dem Chemischen Institut der Akademie der Rumänischen Volksrepublik, Cluj

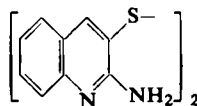
(Eingegangen am 21. April 1958)

Beim Schmelzen des 2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]chinolinsulfats findet eine Spaltung des Thiazolkernes statt, wobei man 2-Amino-3-mercapto-chinolin erhält. Die Konstitution des letzteren wird durch erneutes Schließen des Thiazolringes mit Hilfe verschiedener Reagenzien bewiesen.

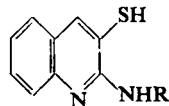
In einer früheren Mitteilung²⁾ zeigten wir, daß 2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]chinolin (I) in Äther oder Acetanhydrid mit konz. Schwefelsäure das entsprechende Sulfat bildet, das, nachdem es bei 216–217° unter Aufbrausen schmilzt, wieder fest wird und bei 268° unter Zersetzung erneut schmilzt.



- I: R = OH
 II: R = SH
 III: R = CH₃
 IV: R = C₆H₅



V



- VI: R = H
 VII: R = COCH₃
 VIII: R = COC₆H₅

Das Studium dieser Reaktion zeigt, daß unter den oben angeführten Bedingungen die Öffnung des Thiazolrings erfolgt und daß man Bis-[2-amino-quinolyl(3)]-disulfid (V) in Sulfatform erhält. Die Reaktion findet unter gleichzeitiger Entwicklung von CO₂ und SO₂ statt, die nach den gewohnten Methoden der qualitativen Analyse nachgewiesen wurden.

Es muß erwähnt werden, daß eine Ringspaltung der Thiazolochinoline durch alkalische Schmelze des 2-Mercapto-thiazolo[4.5-b]chinolins (II) von GRÄNACHER³⁾ durchgeführt wurde, aber infolge der viel zu energischen Reaktionsbedingungen zu 3-Mercapto-carbostyryl und 2.3-Dihydroxy-chinolin führte.

Da das von uns als Sulfat erhaltene Bis-[2-amino-quinolyl(3)]-disulfid (V) in den üblichen Lösungsmitteln unlöslich ist, wurde es zur Reinigung in das Hydrochlorid übergeführt. V wird aus seinen Salzen durch Behandeln mit Alkalien in der Kälte in Freiheit gesetzt.

¹⁾ II. Mitteil.: I. TĂNĂSESCU, I. DÉNES und GH. RUSU, Chem. Ber. **90**, 1295 [1957].

²⁾ I. TĂNĂSESCU und I. DÉNES, Chem. Ber. **90**, 495 [1957].

³⁾ CH. GRÄNACHER, A. OFNER und A. KLOPFENSTEIN, Helv. chim. Acta **8**, 883 [1925].

Das Disulfid V kann mit Natriumsulfid leicht zu 2-Amino-3-mercapto-chinolin (VI) reduziert werden. VI kann auch durch bloßes Kochen des Disulfids V mit Alkalien, aber mit geringerer Ausbeute, erhalten werden.

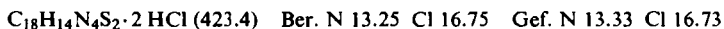
Um die Struktur des bisher nicht beschriebenen 2-Amino-3-mercapto-chinolins (VI) zu beweisen, trachteten wir danach, den Thiazolring unter Einwirkung entsprechender Reagenzien wiederum zu schließen und dadurch zu Verbindungen von bekannter Konstitution zu gelangen. So erhielten wir durch Behandeln von VI mit Phosgen oder Schwefelkohlenstoff 2-Hydroxy-²⁾ (I) bzw. 2-Mercapto-thiazolo[4.5-b]chinolin³⁾ (II).

Acylierungsversuche mit 2-Amino-3-mercapto-chinolin (VI) ergaben, daß sowohl das Acetyl- (VII), als auch das Benzoylderivat (VIII) sich leicht zersetzen und daher nur in Form ihrer Hydrochloride gereinigt werden können. VII geht beim Erwärmen bis zum Schmelzpunkt leicht in 2-Methyl-thiazolo[4.5-b]chinolin (III) über.

Die Schließung des Thiazolrings mit Phenyl in 2-Stellung gelingt durch Erwärmen des 2-Benzamino-3-mercapto-chinolin-hydrochlorids (entspr. VIII) bis zum Schmelzpunkt; es entsteht so 2-Phenyl-thiazolo[4.5-b]chinolin-hydrochlorid (entspr. IV), aus dem IV durch Behandeln mit Pyridin in Freiheit gesetzt wird.

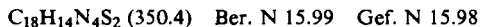
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Bis-(2-amino-chinolyl-(3))-disulfid (V): 12 g *l-Sulfat*²⁾ werden im Metallbad auf 225–230° erwärmt. Die Substanz schmilzt unter Aufbrausen und wird nach kurzer Zeit wiederum fest. Man kocht die fein pulverisierte Substanz mit konz. Salzsäure, wobei rasche Auflösung erfolgt. Nach dem Erkalten scheidet sich das *Hydrochlorid von V* in glänzenden Kristallen aus, die man aus verd. Salzsäure umkristallisieren kann. Durch Erwärmen in einer Kapillare färben sie sich um 230–240° rot und schmelzen bei 247–248° (Zers.).



Durch Verdünnen des salzsauren Filtrats mit Wasser kann man 1.7 g des aus nicht umgesetztem Ausgangsprodukt entstandenen 2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]chinolins (I) wiedergewinnen.

Das oben dargestellte V-Hydrochlorid löst man durch gelindes Erwärmen in Wasser, filtriert und macht mit verd. Natronlauge alkalisch. Es scheidet sich ein schwach gelber Niederschlag aus. Ausb. 4 g. Schmp. 250–252° (Zers.) (aus Nitrobenzol.)



Acetylverbindung: Durch Kochen löst sich V in *Acetanhydrid*, und nach dem Erkalten scheidet sich die Acetylverbindung als weißer, gelatinöser Niederschlag aus. Schmp. 205 bis 207°.

Versuche, sie aus einem anderen Lösungsmittel in krist. Form zu erhalten, waren ohne Erfolg. Beim Stehenlassen färbt sie sich gelblich.



2-Amino-3-mercapto-chinolin (VI): a) Man suspendiert 1 g fein gepulvertes V in warmem Wasser und fügt unter Umrühren in Portionen 25 ccm einer warmen 5-proz. *Natriumsulfid*-Lösung zu. Die Substanz geht in Lösung; man filtriert rasch und fällt das gelbe *2-Amino-3-mercapto-chinolin (VI)* mit Kohlendioxyd aus. Die Reinigung erfolgt durch wiederholtes

Lösen in verd. Natronlauge und Fällern mit Kohlendioxyd. Schmp. 247–248° (Zers.). Ausb. 85–90% d. Th.

$C_9H_8N_2S$ (176.2) Ber. N 15.90 Gef. N 16.05

Hydrochlorid: Schmp. 211–212° (Zers.) (aus verd. Salzsäure).

b) 0.5 g *V* werden mit 10 ccm 2 *n* KOH $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß gekocht. Man filtriert, verdünnt mit Wasser, fällt *VI* mit Kohlendioxyd aus und reinigt wie oben. Ausb. 0.2 g. Schmp. 247–248° (Zers.).

Die in verd. Natronlauge gelöste Verbindung *VI* wird unter Einwirkung einer Jod/Kaliumjodid-Lösung, oder besser des 2-Brom-2-nitro-propan-diols-(1.3)⁴⁾ zu *V* vom Schmp. 250 bis 251° (Zers.) oxydiert.

$C_{18}H_{14}N_4S_2$ (350.4) Ber. N 15.99 Gef. N 16.04

2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]chinolin (I): 0.5 g *VI* werden in der Kälte mit 10 ccm einer 12.5-proz. Phosgen-Lösung in Toluol versetzt. Die Substanz beginnt bald sich zu entfärben. Nach 30 Min. filtriert man, wäscht mit Toluol und trocknet. So erhält man das Hydrochlorid des *2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]chinolins (I)*, aus dem *I* durch Wasser in der Kälte in Freiheit gesetzt wird. Man filtriert und kristallisiert nach dem Trocknen aus Isoamylalkohol um. Schmp. 318–319° (Zers.). Ausb. 0.35 g.

$C_{10}H_6N_2OS$ (202.2) Ber. N 13.85 Gef. N 13.86

2-Mercapto-thiazolo[4.5-b]chinolin (II): 0.5 g *VI* werden in 10 ccm 2 *n* NaOH gelöst, 1 ccm Schwefelkohlenstoff und ein kleiner Kristall Natriumsulfid hinzugefügt und 4 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten und Ansäuern des Filtrats filtriert man den gelben Niederschlag, löst ihn wieder in verd. Natronlauge auf und fällt *II* mit verd. Salzsäure aus. Schmp. 294–295 (Zers.) (aus Eisessig).

$C_{10}H_6N_2S_2$ (218.3) Ber. N 12.95 Gef. N 13.10

2-Acetamino-3-mercapto-chinolin (VII). a) *Hydrochlorid*: 0.5 g *VI* werden in der Kälte mit 2 ccm *Acetylchlorid* versetzt. Die Substanz entfärbt sich sofort; man filtriert, wäscht mit Benzol und trocknet an der Luft. Das *Hydrochlorid* von *VII* (0.6 g) wird durch wiederholtes Auflösen in Äthanol und Ausfällen mit Äther gereinigt. Schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 147–148° (Zers.).

$C_{11}H_{10}N_2OS \cdot HCl$ (254.6) Ber. N 11.01 Cl 13.92 Gef. N 11.06 Cl 14.20

b) *Die freie Base*: Durch vorsichtiges Neutralisieren des oben erhaltenen Hydrochlorids oder durch Einwirkung von *Acetanhydrid* in der Kälte auf *VI* erhält man das *2-Acetamino-3-mercapto-chinolin (VII)*, dessen Reinigung wegen seiner Temperaturempfindlichkeit nicht gelang. Schon bei Raumtemperatur zersetzt es sich rasch unter Gelbrosafärbung.

In einer Kapillare erwärmt, färbt sich *VII* bei ca. 80° rot, schmilzt bei 110–115° unter Aufbrausen, wird dann sofort wiederum fest und schmilzt erneut bei 210–215° (s. unter III).

VII löst sich unter gleichzeitiger Hydrolyse in kalten Alkalihydroxyden; durch Einleiten von Kohlendioxyd fällt 2-Amino-3-mercapto-chinolin (*VI*) vom Schmp. 244–245° (Zers.) aus.

2-Methyl-thiazolo[4.5-b]chinolin (III): Wenn man *2-Acetamino-3-mercapto-chinolin (VII)* im Metallbad auf 115–120° erwärmt, färbt sich die Substanz anfangs rot, dann schmilzt sie und erstarrt schließlich erneut. Das so erhaltene *2-Methyl-thiazolo[4.5-b]chinolin (III)* ist aber mit einem roten, harzigen Stoff verunreinigt, von dem man es auch durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol nicht befreien kann. Die fast reine Methylverbindung *III* erhält

⁴⁾ F. HODOŞAN, Studii Cercetări Chim. [Cluj] 8, 335 [1957].

man wie folgt: Man fügt 0.5 g VII zu 30 ccm siedendem Wasser. Die Verbindung löst sich sofort, aber ein rotes Öl, das bald erstarrt, bleibt ungelöst. Man filtriert die warme Lösung rasch und hält dann das Filtrat noch solange bei 90°, bis III sich in weißen glänzenden Kristallen auszuschcheiden beginnt. Nach dem Erkalten kristallisiert man den Niederschlag aus Äthanol um. Schmp. 211—212°. Ausb. 60% d. Th.

$C_{11}H_8N_2S$ (200.2) Ber. N 13.99 Gef. N 14.06

Durch einige Min. langes Kochen in verd. Natronlauge erleidet III keine Veränderungen.

2-Benzamino-3-mercapto-chinolin (VIII). a) *Hydrochlorid*: Man versetzt 0.5 g VI mit 2 ccm *Benzoylchlorid*. Die Substanz entfärbt sich sofort; man filtriert, wäscht mit Benzol und trocknet an der Luft. So erhält man 0.8 g Hydrochlorid von VIII, das man durch Umkristallisieren aus wenig Äthanol oder durch wiederholtes Auflösen in Äthanol und Ausfällen mit Äther reinigen kann. Es schmilzt bei 154—155° unter Aufbrausen und erstarrt bald wieder. Beim Stehenlassen an der Luft färbt es sich gelbrot.

$C_{16}H_{12}N_2OS \cdot HCl$ (316.8) Ber. N 8.84 Cl 11.19 Gef. N 9.24 Cl 11.36

b) *Die freie Base*: Durch Versetzen des oben erhaltenen Hydrochlorids mit verd. Natronlauge erhält man das farblose *2-Benzamino-3-mercapto-chinolin (VIII)*, das beim Stehenlassen an der Luft rötlich wird. Dieselbe Färbung beobachtet man beim Erwärmen der Verbindung in einer Kapillare bereits lange vor dem Schmelzen (160—168)°.

Kocht man VIII einige Minuten mit verd. Natronlauge, so wird es hydrolysiert. Aus der alkalischen Lösung fällt mit Kohlendioxyd *2-Amino-3-mercapto-chinolin (VI)* vom Schmp. 243—244° aus.

2-Phenyl-thiazolo[4.5-b]chinolin (IV): 0.5 g *VIII-Hydrochlorid* erwärmt man im Metallbad auf 165—170°. Die Verbindung schmilzt, und bald erstarrt das Hydrochlorid des *2-Phenyl-thiazolo[4.5-b]chinolins (IV)* vom Schmp. 235—236°, aus dem sich durch Auflösen in Pyridin und Ausfällen mit Wasser IV abscheidet. Schmp. 195° (aus Äthanol). Ausb. 70% d. Th.

$C_{16}H_{10}N_2S$ (262.3) Ber. N 10.68 Gef. N 10.64

Durch einige Min. langes Kochen in verd. Natronlauge erleidet IV keine Veränderungen.