

## IBOLYA DÉNES, MARCELA FÄRCĂȘAN und GHEORGHE CIURDARU

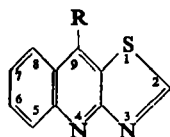
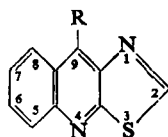
Thiazolochinoline, VI<sup>1)</sup>

## Thiazolochinolone

Aus dem Chemischen Institut der Akademie der Volksrepublik Rumänien, Cluj (Klausenburg)  
(Eingegangen am 24. April 1962)

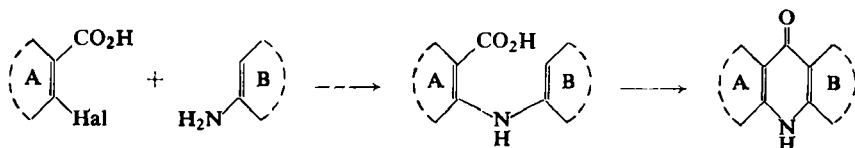
Bei der Kondensation von 2-Chlor-3,5-dinitro-benzoesäure mit 2-Benzyl-5-amino-thiazol erhält man 3,5-Dinitro-*N*-[2-benzyl-thiazolyl-(5)]-anthranilsäure, deren Cyclisierung zu dem entsprechenden Thiazolochinolone führt.

In einer Reihe früherer Arbeiten<sup>1-5)</sup> haben wir Synthesen und Eigenschaften 2-substituierter Thiazolo[4.5-*b*]- und Thiazolo[5.4-*b*]chinoline studiert und uns nunmehr auch C-9-substituierten Derivaten zugewandt.

Thiazolo[4.5-*b*]chinolinThiazolo[5.4-*b*]chinolin

Bis jetzt ist aus der Literatur nur eine einzige derartige Verbindung bekannt, 9-Hydroxy-2-thiono-3-phenyl-2,3-dihydro-thiazolo[4.5-*b*]chinolin, das jedoch einen Dihydrothiazolkern besitzt<sup>6)</sup>.

Es erschien naheliegend, zu C-9-oxydierten Derivaten der Thiazolochinoline, den Thiazolochinolonen, auf einem den klassischen Acridonsynthesen analogen Weg zu gelangen:



In Anbetracht dessen, daß man weder 4-Halogen-thiazol-carbonsäuren-(5) noch 4-Amino-thiazole mit freier 5-Stellung kennt, kann dieses Schema nicht für die Synthese von Thiazolo[4.5-*b*]-, sondern nur von Thiazolo[5.4-*b*]chinolonen benutzt werden.

Zuerst haben wir versucht, Anilin mit 2-Amino-5-brom-thiazol-carbonsäure-(4) (I) zu kondensieren. Nach einem französischen Patent<sup>7)</sup> soll man die Säure I, deren Schmelzpunkt nicht angegeben wird, durch Bromieren von 2-Amino-thiazol-carbonsäure-(4) in essigsäurem Medium erhalten. Das Gemisch des so dargestellten Produkts vom Schmp. 240° mit Anilin erwärmt sich schon bei Raumtemperatur. Auch nach Erhitzen im Wasserbad isolierten wir

<sup>1)</sup> V. Mitteil.: I. TÄNÄȘESCU, I. DÉNES und K. MAKKAY, Chem. Ber. 92, 2779 [1959].

<sup>2)</sup> I. TÄNÄȘESCU, I. DÉNES und GH. RUSU, Chem. Ber. 92, 869 [1959].

<sup>3)</sup> I. TÄNÄȘESCU und I. DÉNES, Chem. Ber. 91, 1601 [1958].

<sup>4)</sup> I. TÄNÄȘESCU, I. DÉNES und GH. RUSU, Chem. Ber. 90, 1295 [1957].

<sup>5)</sup> I. TÄNÄȘESCU und I. DÉNES, Chem. Ber. 90, 495 [1957].

<sup>6)</sup> B. SAHOO, P. B. TRIPATHY und M. K. ROUT, J. Indian. chem. Soc. 36, 421 [1959].

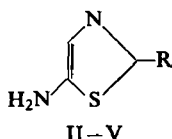
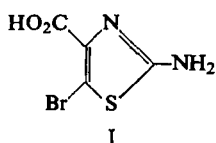
<sup>7)</sup> Y. GARREAU, Franz. Pat. 959908 [1950]; C. A. 46, 5619 [1952].

statt des gesuchten Reaktionsproduktes lediglich Anilin-hydrobromid und 2-Amino-thiazol-carbonsäure-(4), was neben anderen Eigenschaften des Produkts vom Schmp. 240° dafür spricht, daß es entweder sehr leicht Brom abgibt, oder daß das Brom nicht kovalent gebunden ist.

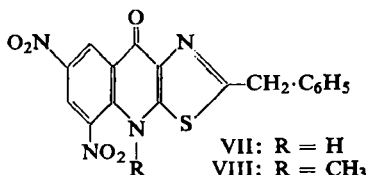
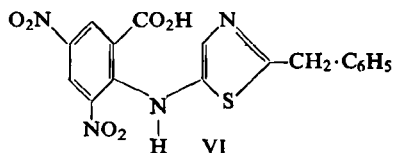
Weiterhin versuchten wir vergeblich, 2-Chlor-benzoesäure mit den 5-Amino-thiazolen II–V<sup>8-10)</sup> unter den Bedingungen einer klassischen Ullmann-Reaktion zu kondensieren; in allen Fällen zersetzten sich die 5-Amino-thiazole.

Um mildere Bedingungen zu ermöglichen, ersetzten wir die 2-Chlor-benzoesäure durch 2-Chlor-5-nitro-benzoesäure und versuchten die Kondensation in siedendem Äthanol. Auch dabei zersetzten sich die Thiazolverbindungen. Im Falle des 2-Benzyl-5-amino-thiazols (II) isolierten wir aus der Reaktionsmischung das Ammoniumsalz der 2-Chlor-5-nitro-benzoesäure. Das Ammoniak hatte sich wahrscheinlich auf Kosten der NH<sub>2</sub>-Gruppe in Position 5<sup>11)</sup> gebildet.

Um eine noch reaktionsfähigere *o*-Chlorverbindung einzusetzen, erwärmten wir II–V mit 2-Chlor-3,5-dinitro-benzoesäure gelinde in Äthanol, wobei sich die Thiazolverbindungen III, IV und V wieder zersetzten. Nur im Falle des 2-Benzyl-5-amino-thiazols (II) schied sich beim Vermischen der warmen äthanolischen Lösungen der Komponenten die 3,5-Dinitro-*N*-[2-benzyl-thiazolyl-(5)]-anthranilsäure ab (VI).



II: R = CH<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>    III: R = SH  
IV: R = SCH<sub>3</sub>    V: R = NH·CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



Wegen des 5-Amino-thiazolringes ist die Säure VI gegen Säuren und verdünnte Alkalien nicht stabil. Sie zersetzt sich sogar in Äthanol, wie das allmähliche Sinken des Schmelzpunktes bei wiederholtem Umkristallisieren erwies.

Ganz wie bei den Acridonen schließt sich der Ring bei Verbindung VI bei Einwirkung von Phosphoroxychlorid oder konz. Schwefelsäure. In beiden Fällen entstand 2-Benzyl-5,7-dinitro-thiazolo[5,4-*b*]chinolon-(9) (VII); das mit Schwefelsäure erhaltene Produkt war viel unreiner. Trotz aller Sorgfalt gelang es nicht, bei der Reaktion mit Phosphoroxychlorid das entsprechende 9-Chlor-Derivat zu fassen; wir erhielten immer nur Verbindung VII. Auch andere Versuche, VII zu chlorieren, blieben vergeblich. Ein analoges Verhalten ist für die Nitro- und Polynitroacridone bekannt<sup>12)</sup>.

Daß eine Cyclisierung von VI zu VII stattgefunden hat, geht auch aus den Spektren hervor. Während VI im IR eine C=O-Bande bei 1685/cm besitzt, findet man diese

<sup>8)</sup> A. H. COOH, I. HEILBRON und A. L. LEVY, J. chem. Soc. [London] 1947, 1594.

<sup>9)</sup> A. H. COOH, I. HEILBRON und A. L. LEVY, J. chem. Soc. [London] 1948, 201.

<sup>10)</sup> C. W. CAPP, A. H. COOK, J. D. DOWNER und I. HEILBRON, J. chem. Soc. [London] 1948, 1340.

<sup>11)</sup> I. HEILBRON, J. chem. Soc. [London] 1949, 2099.

<sup>12)</sup> R. M. ACHESON, Acridines, S. 121, Interscience Publishers, New York 1956.

Bande in der Verbindung VII bei 1642/cm wieder. Die entsprechende Verschiebung der Carbonylbande zu niedrigeren Wellenzahlen beobachtet man bei der Cyclisierung von Phenylanthranilsäure (1660/cm) zum Acridon (1630/cm).

Das Thiazolochinolon VII ist viel stabiler als die Säure VI. Es zersetzt sich beim Kochen mit konz. Salzsäure nicht. Mit Chlorwasserstoff in wasserfreiem Medium bildet es ein wenig beständiges Hydrochlorid. Andererseits zeigt es auch ausgesprochenen Säurecharakter und liefert ein stabiles Kaliumsalz, ein Piperidin- und ein Pyridinsalz; das letztere ist unbeständig und zersetzt sich beim Erwärmen mit Äthanol.

Durch Methylieren von VII erhält man das *N*-Methylderivat VIII, dessen IR-Spektrum ebenfalls eine starke Carbonylbande bei 1645/cm zeigt.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden in Nujol mit einem Spektralphotometer (Zeiss UR-10) von E. HAMBURG im spektroskop. Laboratorium des Institutes aufgenommen.

*3.5-Dinitro-N-[2-benzyl-thiazolyl-(5)]-anthranilsäure (VI)*: Man erwärmt 1.9 g II und 2.4 g *2-Chlor-3.5-dinitro-benzoesäure* in 10 ccm Äthanol auf dem Wasserbad. Nach einigen Minuten scheiden sich feine, gelbe Nadeln ab, die abfiltriert werden. Nach Einengen des Filtrats erhält man einen weiteren Anteil von VI. Ausb. 62%, Schmp. 204° (aus Äthanol oder Isoamylalkohol).

$C_{17}H_{12}N_4O_6S$  (400.3) Ber. C 50.99 H 3.02 N 13.99 S 8.00  
Gef. C 51.24 H 3.30 N 14.02 S 8.08

*2-Benzyl-5.7-dinitro-thiazolo[5.4-b]chinolon-(9) (VII)*: Man kocht 1 g VI mit 10 ccm *Phosphoroxchlorid* einige Minuten, bis die Lösung rot wird und gießt sie dann in 200 ccm Wasser, wobei sich eine ziegelrote Masse abscheidet. Diese wird abfiltriert und mit Wasser und Aceton gewaschen. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Isoamylalkohol oder Xylol schmilzt VII bei 238–239°. Orangerote Plättchen, Ausb. 58%.

$C_{17}H_{10}N_4O_5S$  (382.3) Ber. C 53.39 H 3.16 N 14.65 S 8.38  
Gef. C 53.61 H 3.55 N 14.62 S 8.25

Das *Hydrochlorid* wird durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Lösung von VII in Eisessig erhalten. Schmp. 238–239° (Zers.).

$C_{17}H_{10}N_4O_5S \cdot HCl$  (418.8) Ber. C 48.75 H 2.64 N 13.38 Gef. C 49.12 H 2.76 N 13.45

Das *Piperidinsalz* bildet sich beim Behandeln von VII mit Piperidin in der Kälte. Die Verbindung löst sich, und nach einiger Zeit setzen sich orangefarbene Nadeln ab. Schmp. 216–217° (Zers.) (aus Äthanol).

$C_5H_{11}N \cdot C_{17}H_{10}N_4O_5S$  (467.5) Ber. C 56.52 H 4.52 S 6.86 Gef. C 56.88 H 4.71 S 6.35

*Kaliumsalz*: Man behandelt eine Aufschlämmung von VII in Äthanol in der Kälte mit 40-proz. Kalilauge oder äthanol. Kalilauge und kristallisiert das rote krist. Produkt aus wenig Wasser oder Äthanol um.

*Silbersalz*: Eine verdünnte äthanol. Lösung des Kaliumsalzes ergibt mit Silbernitratlösung ein amorphes beigefarbenes Pulver.

*2-Benzyl-4-methyl-5.7-dinitro-thiazolo[5.4-b]chinolon-(9) (VIII)*: Man kocht 0.8 g *Silbersalz* von VII mit 0.5 ccm *Methyljodid* 1/2 Stde. in 50 ccm Methanol und filtriert. Nach dem Abkühlen scheiden sich gelbe glänzende Kristalle ab. Schmp 233–235° (aus Methanol). Ausb. 28%.

$C_{18}H_{12}N_4O_5S$  (396.3) Ber. C 54.54 H 3.05 N 14.13 Gef. C 54.70 H 3.08 N 14.30