

Phthalmonopersäure (1 Mol.) in 100 ccm Äther gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Einen Teil der sich bei der Reaktion bildenden Phthalsäure filtriert man ab und dampft die äther. Lösung i. Vak. zur Trockne ein. In der Aufschlammung des gepulverten Rückstandes in 250 ccm Chloroform löst sich das Sulfoxyd, während der Rest der Phthalsäure ungelöst zurückbleibt. Nach Entfernen des Chloroforms hinterbleibt ein weißes Kristallpulver, das man aus Äther-Aceton umkristallisiert. Schmp. 165°, Ausb. 4.2 g (etwa 95 % d. Th.). $\lambda_{\max} = 223 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3.86$; 'Schulter bei 273 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon = 2.97$.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ (160.1) Ber. C 45.00 H 5.04 S 19.98 Gef. C 45.34 H 4.97 S 19.95

Oxalsäure-bis-diisopropylamid: Zu dem nach I zunächst hergestellten Diisopropylaminmagnesiumbromid läßt man 58 g δ -Thiavalerylacton (0.5 Mol) und 117 g Oxalsäure-diäthylester (0.8 Mol) in 150 ccm absol. Äther zutropfen. Nach Rühren über Nacht bei ca. 35° erfolgt die weitere Aufarbeitung analog I. Bei der Destillation geht beim Sdp._{0.4} 96–100° eine Substanz über, die größtenteils in der Vorlage erstarrt. Nach Umkristallisieren aus Aceton Schmp. 105°. FeCl_3 -Reaktion negativ. Ausb. 35 g (54 % d. Th., bezogen auf Mg).

$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$ (256.4) Ber. C 65.58 H 11.01 Gef. C 65.71 H 11.00 Mol.-Gew. 263

Alle UV-Spektren sind in Methanol aufgenommen.

I. TĂNĂSESCU, I. DÉNES und GH. RUSU

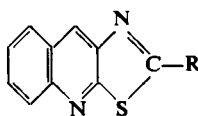
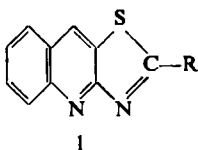
Thiazolochinoline, II¹⁾

IM THIAZOLKERN SUBSTITUIERTE THIAZOLO[5.4-b]CHINOLINE

Aus dem Chemischen Institut der Akademie der Rumänischen Volksrepublik, Cluj
(Eingegangen am 11. März 1957)

Die Synthese des 2-Mercapto-3-amino-chinolins wird beschrieben. Von dieser Verbindung ausgehend, wird eine Reihe von Thiazolo[5.4-b]chinolinderivaten dargestellt.

In der I. Mitteilung¹⁾, die die Auffindung neuer physiologisch wirksamer Verbindungen zum Ziele hatte, wurde über die Synthese sowie über das chemische Verhalten einer Reihe von Thiazolo[4.5-b]chinolinderivaten (I) berichtet. Im folgenden werden unsere Untersuchungen auf das Thiazolo[5.4-b]chinolin (II) ausgedehnt.



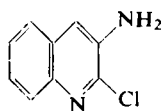
- II: R = H
- VI: R = NH₂
- VIII: R = CH₃
- X: R = SH
- XI: R = OH
- XII: R = SO₃H

¹⁾ I. Mittel.: I. TĂNĂSESCU und I. DÉNES, Chem. Ber. 90, 495 [1957].

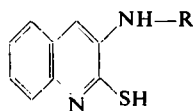
Behandelt man 2-Chlor-3-amino-chinolin (III)²⁾ mit Thioharnstoff, so entstehen je nach den Versuchsbedingungen verschiedene Substanzen, z. B. beim Kochen mit Thioharnstoff in Alkohol 2-Amino-thiazolo[5.4-b]chinolin (VI). Letzteres bildet sich auch bei Einwirkung von Rhodankalium oder -ammonium auf das Hydrochlorid von III.

Läßt man hingegen Thioharnstoff auf das Hydrochlorid von III einwirken (oder führt man die Reaktion in Gegenwart von Salzsäure durch), so erhält man das Hydrochlorid des *S*-[3-Amino-chinolyl-(2)]-thioharnstoffs (VII), aus dem durch vorsichtiges Neutralisieren die relativ beständige Verbindung VII in Freiheit gesetzt wird.

Durch Behandlung des Acetylderivates von III mit Na₂S₂ oder mit Thioharnstoff erhielten wir das 2-Mercapto-3-acetyl-amino-chinolin (IV), dessen Hydrolyse mit Bariumhydroxyd zu 2-Mercapto-3-amino-chinolin (V) führte.

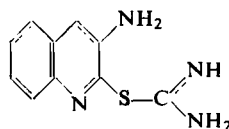


III

IV: R = COCH₃

V: R = H

IX: R = CHO



VII

Von V ausgehend, gelang es uns, den Thiazolkern zu schließen und so die in 2-Stellung substituierten Thiazolo[5.4-b]chinoline zu erhalten. So entsteht unter Einwirkung von Acetanhydrid auf V 2-Methyl-thiazolo[5.4-b]chinolin (VIII). Mit 100-proz. Ameisensäure geht die Verbindung V in Thiazolo[5.4-b]chinolin (II) über. Bei Verwendung von 80-proz. Ameisensäure bleibt die Reaktion auf der Stufe des 2-Mercapto-3-formylamino-chinolins (IX) stehen.

Bei Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf V bildet sich 2-Mercapto-thiazolo[5.4-b]chinolin (X).

Anschließend versuchten wir die Verbindung X zu oxydieren, um die entsprechende Sulfonsäure zu erhalten. Wie auch bei 2-Mercapto-thiazolo[4.5-b]chinolin¹⁾ gelang es uns nicht, durch Oxydation mit Kaliumpermanganat oder Wasserstoffperoxyd in warmer alkalischer Lösung die erwartete Sulfonsäure abzuscheiden, sondern es fiel 2-Hydroxy-thiazolo[5.4-b]chinolin (XI) aus. Die Verbindung XI entstand auch durch Einwirkung von Phosgen auf 2-Mercapto-3-amino-chinolin (V).

Durch Oxydation von X mit Kaliumpermanganat in schwach alkalischer Lösung in der Kälte gelang es uns jedoch, Thiazolo[5.4-b]chinolyl-(2)-sulfonsäure (XII) abzuscheiden.

Wie auch im Falle der Thiazolo[4.5-b]chinolyl-(2)-sulfonsäure¹⁾ ist die Sulfogruppe der Säure XII sehr labil und läßt sich leicht durch andere Gruppen ersetzen. So geht die Verbindung XII durch kurzes Kochen mit Wasser in 2-Hydroxy-thiazolo[5.4-b]chinolin (XI) über, während man durch Erwärmen mit einer wäßrigen Ammoniaklösung 2-Amino-thiazolo[5.4-b]chinolin (VI) erhält.

²⁾ W. H. MILLS und W. H. WATSON, J. chem. Soc. [London] 97, 741 [1910].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Mercapto-3-acetylamino-chinolin (IV):

a) 1g *2-Chlor-3-acetylamino-chinolin*, das man durch Erwärmen des *2-Chlor-3-amino-chinolins* (III) mit Acetanhydrid erhält, wird mit 0.4g *Thioharnstoff* in 25ccm Alkohol auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 10–15 Min. langem Kochen bilden sich gelbe, glänzende Kristalle. Das Kochen wird noch 10 Min. fortgesetzt und nach dem Erkalten filtriert. Ausb. 82% d. Th., Schmp. 288° (Zers.) (aus Äthanol).

$C_{11}H_{10}ON_2S$ (218.2) Ber. N 12.84 S 14.69 Gef. N 12.83 S 14.61

b) Äquivalente Mengen von *2-Chlor-3-acetylamino-chinolin* und *Natriumdisulfid* (das man aus kristallisiertem Natriumsulfid und fein pulverisiertem Schwefel erhält) werden in Äthanol auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 15 Min. bilden sich gelbe, glänzende Kristalle. Schmp. 288° (Zers.), Ausb. 80% d. Th.

$C_{11}H_{10}ON_2S$ (218.2) Ber. N 12.84 Gef. N 12.78

2-Mercapto-3-amino-chinolin (V): 0.7g IV werden 2 Stdn. mit 40ccm gesätt. Bariumhydroxydlösung am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten säuert man mit Essigsäure oder mit verd. Salzsäure an, wobei sich ein gelber Niederschlag ausscheidet. Schmp. 216–217° (Zers.) (aus Toluol). Ausb. fast quantitativ.

$C_9H_8N_2S$ (176.2) Ber. N 15.90 S 18.19 Gef. N 15.90 S 18.21

S-[3-Amino-chinoly-(2)]-thioharnstoff (VII); Hydrochlorid: 0.57g *2-Chlor-3-amino-chinolin* (III) und 0.25g *Thioharnstoff* werden in 10ccm Äthanol auf dem Wasserbad erwärmt. Nach erfolgter Auflösung fügt man 0.3ccm konz. Salzsäure hinzu und kocht 15 Min., wobei sich gelbe glänzende Kristalle abzuscheiden beginnen. Man kristallisiert aus Wasser (Tierkohle) um. Bis zu 320° schmilzt die Substanz nicht. Ausb. 72% d. Th.

$C_{10}H_{10}N_4S \cdot HCl$ (254.7) Ber. N 22.00 S 12.59 Gef. N 21.99 S 12.56

Die freie Base: Das *Hydrochlorid* wird in viel Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst, filtriert und nach dem Erkalten vorsichtig mit 10-proz. Natronlauge neutralisiert. Es scheidet sich ein weißer Niederschlag ab, der filtriert, gut mit Wasser und anschließend mit Äthanol ausgewaschen und getrocknet wird. Die rohe Substanz schmilzt bei 226–227° (Zers.). Sie ist in organischen Lösungsmitteln schwer löslich.

$C_{10}H_{10}N_4S$ (218.2) Ber. N 25.68 S 14.69 Gef. N 25.74 S 14.77

2-Amino-thiazolo[5.4-b]chinolin (VI):

a) 0.9g *2-Chlor-3-amino-chinolin* (III) und 0.4g *Thioharnstoff* werden in 10ccm Äthanol 8 Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Wasser. Weiße Nadeln, Schmp. 240–242° (Zers.) (aus wäbr. Alkohol mit Tierkohle). Ausb. 60% d. Th.

$C_{10}H_7N_3S$ (201.2) Ber. N 20.89 S 15.93 Gef. N 20.96 S 15.90

2-Amino-thiazolo[5.4-b]chinolin (VI) wird acetyliert, indem man es einige Minuten mit *Acetanhydrid* kocht. Schmp. 270–271° (Zers.) (aus Äthanol mit Tierkohle).

$C_{12}H_9ON_3S$ (243.2) Ber. N 17.27 S 13.18 Gef. N 17.04 S 12.99

2-Amino-thiazolo[5.4-b]chinolin (VI) gibt mit Salzsäure in alkohol. Lösung ein *Hydrochlorid*. Schmp. 322–324° (Zers.) (aus Eisessig).

b) 0.9g *2-Chlor-3-amino-chinolin* (III) werden mit 30ccm Äthanol und 0.5ccm konz. Salzsäure so lange auf dem Wasserbad erwärmt, bis sich alles gelöst hat. Sodann fügt man 0.6g *Rhodankalium* (oder die entsprechende Menge *Rhodanammonium*) hinzu und kocht 30 Min.

lang. Nach kurzer Zeit beginnen sich Kristalle abzuschcheiden. Nach dem Erkalten wird filtriert und mit 10ccm Äthanol ausgewaschen. Schmp. 322° (Zers.) (aus Eisessig); Ausb. 53% d. Th. *Hydrochlorid des 2-Amino-thiazolo[5.4-b]chinolins (VI)*.

$C_{10}H_7N_3S \cdot HCl$ (237.7) Ber. N 17.75 Gef. N 17.70

Das *Hydrochlorid* geht mit Wasser in *2-Amino-thiazolo[5.4-b]chinolin (VI)* über. Feine, weiße Nadeln vom Schmp. 240—242° (Zers.) (aus wäbr. Alkohol mit Tierkohle).

$C_{10}H_7N_3S$ (201.2) Ber. N 20.89 Gef. N 20.91

Das Acetylderivat schmilzt bei 270° (Zers.).

c) *Thiazolo[5.4-b]chinolyl-(2)-sulfonsäure (XII)* wird mit einer wäßrigen *Ammoniaklösung* ($d = 0.915$) leicht erwärmt und sofort filtriert. Aus dem Filtrat beginnen sich nach kurzer Zeit feine, weiße Nadeln abzuschcheiden, Schmp. 241—242° (Zers.).

$C_{10}H_7N_3S$ (201.2) Ber. N 20.89 Gef. N 21.02

2-Mercapto-thiazolo[5.4-b]chinolin (X): 0.75 g *2-Mercapto-3-amino-chinolin (V)* werden unter Erwärmen in 10ccm 0.5 n NaOH gelöst. Danach werden durch den Kühler 3ccm *Schwefelkohlenstoff* hinzugefügt und das Erwärmen fortgesetzt. Nach einiger Zeit fällt ein gelber Niederschlag aus (0.3 g), der sich als das anfängliche *2-Mercapto-3-amino-chinolin (V)* erwies. Nach 4 Stdn. wird abfiltriert und das Filtrat mit verd. Salzsäure angesäuert. Es fällt eine gelbe Substanz vom Schmp. 280° (Zers.) aus (aus Äthanol oder Essigsäure). Ausb. 53% d. Th.

$C_{10}H_6N_2S_2$ (218.3) Ber. N 12.95 S 29.65 Gef. N 13.27 S 29.70

2-Mercapto-3-formylamino-chinolin (IX): *2-Mercapto-3-amino-chinolin (V)* wird mit 80-proz. *Ameisensäure* einige Min. gekocht. Nach dem Erkalten setzen sich Kristalle vom Schmp. 256—257° (Zers.) ab.

$C_{10}H_8ON_2S$ (204.2) Ber. N 13.72 S 15.70 Gef. N 13.74 S 15.99

Thiazolo[5.4-b]chinolin (II): 0.5 g *2-Mercapto-3-amino-chinolin (V)* werden mit 10ccm 100-proz. *Ameisensäure* 45 Min. am Rückflußkühler gekocht. Die warme Lösung wird in 200ccm 10-proz. Natriumhydroxyd gegossen. Es scheidet sich ein weißer Niederschlag ab. Ausb. 53% d. Th., Schmp. 158° (aus wäbr. Alkohol mit Tierkohle).

$C_{10}H_6N_2S$ (186.2) Ber. N 15.04 S 17.22 Gef. N 15.09 S 17.16

2-Methyl-thiazolo[5.4-b]chinolin (VIII): 1.1 g *2-Mercapto-3-amino-chinolin (V)* werden mit 15ccm *Acetanhydrid* 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Dann gießt man die warme Lösung in 200ccm mit Salzsäure angesäuertes Wasser, schüttelt um und macht stark alkalisch. Es scheidet sich ein weißer krist. Niederschlag aus. Ausb. 50% d. Th., Schmp. 109—110° (aus wäbr. Alkohol mit Tierkohle).

$C_{11}H_8N_2S$ (200.2) Ber. N 13.99 S 16.01 Gef. N 14.05 S 15.94

Thiazolo[5.4-b]chinolyl-(2)-sulfonsäure (XII): 0.5 g *2-Mercapto-thiazolo[5.4-b]chinolin (X)* werden in 5ccm n NaOH gelöst und unter Umrühren mit 25ccm 4-proz. Kaliumpermanganat versetzt; man filtriert vom ausgeschiedenen Mangandioxyd ab und wäscht mit Wasser aus. Das überschüssige Kaliumpermanganat wird mit Oxalsäure zerstört. Danach versetzt man mit 25-proz. Bariumchloridlösung, wobei das Bariumsalz der *Thiazolo[5.4-b]chinolyl-(2)-sulfonsäure (XII)* und eventuell etwas Bariumoxalat ausfällt. Man filtriert, suspendiert den Niederschlag in wenig Wasser, säuert mit Salzsäure an und filtriert wiederum. Die schwach gelben Kristalle löst man in wenig Wasser und fällt zum zweiten Mal mit Bariumchloridlösung das *Bariumsalz der Säure XII*. Man saugt ab, wäscht mit Wasser gut aus und trocknet.

$C_{10}H_5O_3N_2S_2Ba_{1/2}$ (334.4) Ber. N 8.37 Gef. N 8.32

Das nach obigen Angaben gereinigte Bariumsalz wird in wenig Wasser suspendiert und mit Salzsäure angesäuert. Die in Form von schwach gelben Kristallen ausfallende *Thiazolo[5.4-b]chinolyl-(2)-sulfonsäure (XII)* wird abfiltriert und getrocknet. Schmp. 336–338° (Zers.).

$C_{10}H_6O_3N_2S_2$ (266.2) Ber. N 10.52 S 24.08 Gef. N 10.90 S 23.77

2-Hydroxy-thiazolo[5.4-b]chinolin (XI):

a) *Thiazolo[5.4-b]chinolyl-(2)-sulfonsäure (XII)* wird einige Minuten mit Wasser gekocht. Während des Kochens scheidet sich *2-Hydroxy-thiazolo[5.4-b]chinolin (XI)* in Form von weißen Kristallen ab. Schmp. 278–280° (Zers.) (aus wäBr. Alkohol mit Tierkohle).

$C_{10}H_6ON_2S$ (202.2) Ber. N 13.85 S 15.85 Gef. N 14.04 S 15.88

b) *2-Hydroxy-thiazolo[5.4-b]chinolin (XI)* läßt sich durch Oxydation des *2-Mercapto-thiazolo[5.4-b]chinolins (X)* mit Wasserstoffperoxyd oder Kaliumpermanganat unter den in der I. Mitteil.¹⁾ angegebenen Bedingungen darstellen. Die so erhaltene Substanz schmilzt bei 276–278° (Zers.).

c) 0.5 g *2-Mercapto-3-amino-chinolin (V)* werden in 4ccm Toluol suspendiert, mit 4ccm einer 12.5% *Phosgen* enthaltenden Toluollösung versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt. Ab und zu wird umgeschüttelt. Die Substanz beginnt sich zu entfärben und wird nach 15–20 Min. schmutzig-weiß. Man filtriert, wäscht mit Toluol und trocknet. Rohausb. 0.55 g. Die Reinigung erfolgt durch Lösen in verd. Natronlauge und Ausfällen mit verd. Essigsäure; man saugt ab, trocknet und kristallisiert aus wäBr. Alkohol (Tierkohle) um. Schmp. 280° (Zers.).

$C_{10}H_6ON_2S$ (202.2) Ber. N 13.85 Gef. N 13.95

Durch kurzes Kochen von *XI* mit *Acetanhydrid* erhält man ein *Acetylderivat* vom Schmp. 186–187° (Zers.) (aus Alkohol).

$C_{12}H_8O_2N_2S$ (244.2) Ber. N 11.47 Gef. N 11.71

EUGEN MÜLLER und WOLFGANG RUNDEL

Untersuchungen an Diazomethanen, VII¹⁾

ZUR KENNTNIS DER UMSETZUNG VON DIAZOMETHAN MIT METHYLLITHIUM²⁾

Aus dem Institut für Angewandte Chemie der Universität Tübingen

(Eingegangen am 21. März 1957)

Bei der Umsetzung von Diazomethan mit Methyllithium entsteht neben dem Hauptprodukt, dem Diazomethylithium, die Lithiumverbindung des Formaldehyd-methylhydrazons.

Bei der Herstellung des Diazomethylithiums aus Diazomethan und Methyllithium in absol. Äther erhält man nur etwa 70% der gesuchten lithiumorganischen Verbindung, bezogen auf das eingesetzte Methyllithium. Die restliche lithiumhaltige Substanz findet sich als noch nicht sicher bekannte organische Verbindung in der

¹⁾ VI. Mitteil.: E. MÜLLER und W. RUNDEL, Chem. Ber. **89**, 1065 [1956].

²⁾ Vgl. dazu E. MÜLLER und D. LUDSTECK, Chem. Ber. **87**, 1887 [1954].