

IOAN TĂNĂSESCU, IBOLYA DÉNES und KLARA MAKKAY

Thiazolochinoline, VI¹⁾

Einige Alkylierungsreaktionen des 2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]- und -[5.4-b]chinolins

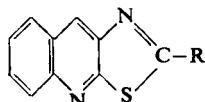
Aus dem Chemischen Institut der Akademie der Rumänischen Volksrepublik, Cluj

(Eingegangen am 25. Mai 1959)

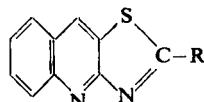
Die Einwirkung von Methyljodid, Dimethylsulfat und Diazomethan sowie von deren Äthylhomologen auf 2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]- und -[5.4-b]chinolin wird untersucht. Dabei zeigt sich, daß das -[4.5-b]-Derivat ausschließlich *N*-Alkylverbindungen bildet, während von dem 2-Hydroxy-thiazolo[5.4-b]chinolin in einigen Fällen auch *O*-Alkylverbindungen erhalten werden.

Bei früheren Untersuchungen^{2,3)} stellten wir fest, daß zum Unterschied von dem normal acylierbaren 2-Hydroxy-thiazolo[5.4-b]chinolin (I), 2-Hydroxy-thiazolo[4.5-b]-chinolin (II) Acylierungsmitteln gegenüber sehr widerstandsfähig ist. Es schien uns interessant zu untersuchen, ob diese beiden Hydroxyderivate auch im Falle der Alkylierungsreaktionen verschiedenartiges Verhalten zeigen.

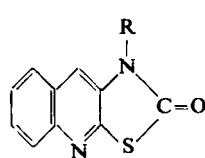
Zu diesem Zweck ließen wir auf I und II bzw. deren Na- und Ag-Salze Methyljodid, Dimethylsulfat und Diazomethan einwirken. Im Falle von II und seinem Na- und Ag-Salz erhielten wir, unabhängig vom Alkylierungsmittel, immer das gleiche Alkylderivat, das wir wegen seiner Widerstandsfähigkeit gegen Hydrolyse mit verd. Salzsäure für ein *N*-Methylderivat halten.



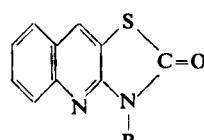
I: R = OH
VII: R = OCH₃
VIII: R = Cl



II: R = OH
IX: R = Cl



Ia: R = H
III: R = CH₃
XI: R = C₂H₅



IIa: R = H
IV: R = CH₃
XII: R = C₂H₅

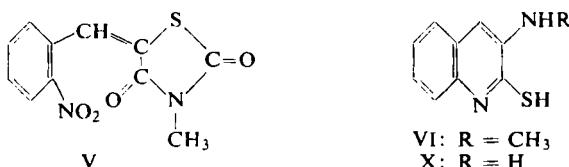
1) IV. Mitteil.: I. TĂNĂSESCU, I. DÉNES und Gh. RUSU, Chem. Ber. 92, 869 [1959].

2) I. TĂNĂSESCU, I. DÉNES und Gh. RUSU, Chem. Ber. 90, 1295 [1957].

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

Der chemische Strukturbeweis dieses Methylierungsproduktes IV erfolgte durch Kondensation von *o*-Nitro-benzaldehyd und *N*-Methyl-2,4-dioxo-thiazolidin⁴⁾ zu *N*-Methyl-5-[*o*-nitro-benzyliden]-2,4-dioxo-thiazolidin (V), das bei Reduktion den Chinolinring schließt und damit ein Produkt liefert, das mit IV, d. h. mit dem durch direkte Methylierung von II erhaltenen identisch ist.

Durch Einwirkung der Methylierungsmittel auf I oder dessen Na-Salz wurde ebenfalls ausschließlich das *N*-Methylderivat III erhalten. Durch alkalische Hydrolyse des letzteren entsteht 2-Mercapto-3-methylamino-chinolin (VI), das bei Einwirkung von Phosgen den Ring unter Bildung desselben *N*-Methyl-2-oxo-thiazolo[5.4-*b*]chinolins (III) erneut schließt.



Zum Unterschied vom Na-Salz gibt das Ag-Salz von I mit Methyljodid ein *O*-Methylderivat (VII), das man auch aus 2-Chlor-thiazolo[5.4-*b*]chinolin (VIII) mit Na-Methylat erhält. Durch kurzes Kochen mit verd. Salzsäure wird VII — wie die analogen *O*-Alkylderivate im allgemeinen — unter Bildung des ursprünglichen Hydroxyderivates I hydrolysiert. Dagegen erfolgt bei alkalischer Hydrolyse die Spaltung des Thiazolringes unter Bildung von 2-Mercapto-3-amino-chinolin (X)²⁾, das unter der Einwirkung von Phosgen in das Hydroxyderivat I übergeht.

Im Gegensatz zum Vorstehenden erhält man in der Reihe des Thiazolo[4.5-*b*]chinolins bei Behandlung des entsprechenden Chlorderivates (IX) mit Na-Methylat ein *N*-Methylderivat, das mit dem durch direkte Methylierung von II entstehenden identisch ist. Es ist sehr wahrscheinlich, daß in diesem Fall der Übergang des anfangs gebildeten *O*-Methylderivates in das *N*-Methylderivat IV selbst bei Raumtemperatur stattfindet. In der Reihe des Thiazolo[5.4-*b*]chinolins erfolgt eine derartige Umwandlung nur bei höherer Temperatur (170°).

Anschließend versuchten wir die Alkylierung der Hydroxyverbindungen I und II mit den Äthylhomologen der oben erwähnten Alkylierungsmittel.

Das Na-Salz des 2-Hydroxy-thiazolo[5.4-*b*]chinolins (I) reagiert unter den Bedingungen der Methylierungsreaktionen weder mit Äthyljodid noch mit Diäthylsulfat. Hingegen bildet sich mit Diazoäthan das *N*-Äthylderivat (XI).

In der Reihe des Thiazolo[4.5-*b*]chinolins erhielten wir das *N*-Äthylderivat (XII) nicht nur bei Einwirkung von Diazoäthan, sondern auch von Diäthylsulfat.

Versuche, von den Chlorderivaten IX und VIII die entsprechenden 2-Äthoxyderivate zu erhalten, führten nicht zum gewünschten Ergebnis. Im ersten Fall wurde bei Einwirkung von Na-Äthylat das Chloratom in 2-Stellung unter Bildung des Hydroxyderivates II hydrolysiert. Im zweiten Fall führt die Einwirkung von Na-Äthylat zur Öffnung des Thiazolkerns und Bildung von 2-Mercapto-3-amino-chinolin (X)²⁾.

⁴⁾ L. ARAPIDES, Liebigs Ann. Chem. 249, 28 [1888].

Die Infrarotspektren*) der 2-Hydroxyderivate I und II (in festem Zustande) und ihrer Alkylderivate III, IV, XI und XII (in Tetrachlorkohlenstoff) zeigen eine starke Absorptionsbande bei 1670–1715/cm, die zweifellos der Carbonylgruppe zuzuordnen ist. Im Spektrum der Verbindung VII (in CCl_4) fehlt die Absorptionsbande in diesem Bereich vollkommen.

Aus dem Auftreten der Carbonylbande sowohl bei den *N*-Alkylderivaten als auch bei den unsubstituierten Verbindungen I und II folgt – wie zu erwarten war –, daß die Substanzen I und II in festem Zustand in der Lactamform vorliegen und demgemäß als 2-Oxo-thiazolino[5.4-b]- bzw. [4.5-b]chinolin (Ia, IIa) formuliert werden müssen**).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Methyl-2-oxo-thiazolino[4.5-b]chinolin (IV): a) Man löst 0.5 g Na-Salz der Verbindung II in 50 ccm Methanol, fügt 0.5 ccm *Methyljodid* hinzu und läßt in einem geschlossenen Gefäß über Nacht stehen. Man fügt dann 25 ccm Wasser hinzu, wobei sich sofort weiße, lange Nadeln abscheiden. Man filtriert und trocknet an der Luft. Ausb. 0.3 g (57% d. Th.). Schmp. 155° (aus wäsr. Methanol).

b) Man löst durch Erwärmen 0.5 g II in 10 ccm 2-proz. Natriumhydroxyd, kühlt bis 35° ab und fügt dann 0.35 g (0.14 ccm) *Dimethylsulfat* hinzu. Nach ungefähr 30 Min. langem Schütteln scheiden sich weiße Nadeln ab. Man läßt 1 Stde. stehen und filtriert. Ausb. 0.3 g. Schmp. 155° (aus wäsr. Methanol).



c) Zu einer Suspension von 0.5 g II in 50 ccm Äther fügt man einen großen Überschuß einer äther. *Diazomethan*-Lösung und schüttelt (ca. 1 Stde.), bis alles in Lösung geht. Man filtriert, dampft den Äther ab, wäscht den Rückstand mit Wasser und mit 20-proz. Essigsäure. Ausb. 0.4 g. Schmp. 155° (aus wäsr. Methanol).



d) 0.5 g 2-Chlor-thiazolo[4.5-b]chinolin (IX) werden in der Wärme in 25 ccm wasserfreiem Methanol gelöst, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit einer Lösung von 0.06 g Natrium in 10 ccm absol. Methanol versetzt. Die Lösung wird sofort gelb; man neutralisiert mit 5 ccm 20-proz. Essigsäure, verdünnt mit 100 ccm Wasser und filtriert den abgeschiedenen Niederschlag. Ausb. 0.4 g. Schmp. 155° (aus wäsr. Methanol mit Tierkohle).



e) 0.2 g Ag-Salz der Verbindung II wird im Einschlüßrohr 2 Std. auf 100° mit 1 ccm *Methyljodid* erhitzt. Nach dem Erkalten versetzt man mit warmem Methanol, filtriert und fällt mit Wasser. Ausb. fast quantitativ. Schmp. 155° (aus wäsr. Methanol mit Tierkohle).

Dieselbe Substanz IV erhält man durch Kochen des obigen Ag-Salzes mit einem Überschuß von Methyljodid in Methanol auf dem Wasserbad. Die Lösung wird warm filtriert und mit Wasser gefällt. Schmp. 155° (aus wäsr. Methanol).

f) Man versetzt unter ständigem Rühren eine bis zum Sieden erwärmte Suspension von 0.5 g *N-Methyl-5-[o-nitro-benzyliden]-2,4-dioxo-thiazolidin* (V) (siehe unten) in 100 ccm

*) Die Infrarotspektren wurden von Herrn Dr. A. POP im Institut „Petrochim“, Ploiești, aufgenommen, wofür wir hier verbindlichst danken.

**) Die inzwischen von der SAMUEL P. SADLER RESEARCH LABORATORIES (Philadelphia) aufgenommenen Infrarotspektren bestätigen ebenfalls die Struktur der Verbindungen I und II.

Wasser mit 2 g Eisenpulver und 1.5 g Eisen(II)-sulfat, kocht unter Rühren weitere 3 Std. und filtriert noch warm. Der Rückstand wird zuerst getrocknet, dann mit 50 ccm Methanol ausgekocht, filtriert und das Filtrat mit viel Wasser verdünnt. Die abgeschiedene Substanz wird filtriert, in Äther gelöst, erneut filtriert und der Äther abgedampft. Ausb. 0.1 g. Schmp. 155° (aus währ. Methanol mit Tierkohle).



N-Methyl-5-[o-nitro-benzyliden]-2,4-dioxo-thiazolidin (V): 5 g *o-Nitro-benzaldehyd* und 7 g *N-Methyl-2,4-dioxo-thiazolidin*⁴⁾ werden auf dem Wasserbad bis zum Schmelzen erwärmt, dann auf 30° abgekühlt und 0.5 ccm Piperidin hinzugefügt. Die Schmelze wird rötlichbraun. Man kocht dann 5 Min. lang auf dem Wasserbad mit 25 ccm Methanol und lässt über Nacht stehen. Nach Filtrieren und Waschen mit wenig Methanol und Äther erhält man 6.75 g *V*. Schmp. 150° (aus Methanol).



N-Methyl-2-oxo-thiazolo[5.4-b]chinolin (III): a) 0.5 g *I* werden in 1 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst und mit 0.5 ccm *Methyljodid* in 15 ccm Methanol versetzt. Man lässt dann in einem geschlossenen Gefäß 3 Std. unter häufigem Schütteln stehen. Der abgeschiedene Niederschlag (0.4 g) hat nach Filtrieren, Trocknen und Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 182°.

b) 0.5 g *I* werden in 20 ccm 1-proz. Natronlauge gelöst und mit 0.075 ccm *Dimethylsulfat* versetzt. Nach 30 Min. langem Schütteln beginnen sich weiße, plättchenförmige, glänzende Kristalle abzuscheiden. Man lässt über Nacht stehen, filtriert und wäscht mit Wasser. Ausb. 0.35 g. Schmp. 183° (aus Methanol).



c) Man verfährt wie im Falle der Verbindung *IV* (c). Aus 0.5 g *I* erhält man 0.3 g *III*. Schmp. 183° (aus Methanol).



d) 0.15 g *2-Mercapto-3-methylamino-chinolin (VI)* (siehe unten) werden in 1 ccm Toluol suspendiert und mit 1 ccm einer 12.5-proz. toluolischen *Phosgen*-Lösung versetzt. Man lässt 30 Min. bei Raumtemperatur stehen, filtriert und wäscht mit etwas verd. Ammoniak. Ausb. 0.15 g. Schmp. 183° (aus Methanol).



e) *2-Methoxy-thiazolo[5.4-b]chinolin (VII)* (siehe unten) wird in einem Probierglas langsam auf 170° erwärmt, rasch abgekühlt und das Produkt aus währ. Methanol mit etwas Tierkohle umkristallisiert. Schmp. 183°. Die Misch-Schmelzpunktsbestimmung mit *III* ergibt keine Depression, während sie mit *VII* eine Depression von etwa 20° zeigt.

2-Mercapto-3-methylamino-chinolin (VI): 0.3 g *N-Methyl-2-oxo-thiazolo[5.4-b]chinolin (III)* wird mit wenig Alkohol befeuchtet, mit 8 ccm 1 n NaOH versetzt und bis zur völligen Auflösung gekocht (10 Min.). Man filtriert, verdünnt nach dem Erkalten mit Wasser und fällt die gelbe Verbindung *VI* mit Essigsäure. Ausb. 0.26 g. Schmp. 186° (aus währ. Äthanol).



2-Methoxy-thiazolo[5.4-b]chinolin (VII): a) 0.25 g *2-Chlor-thiazolo[5.4-b]chinolin (VIII)*¹⁾ werden in 15 ccm absol. Methanol gelöst und mit einer Lösung von 0.04 g Natrium in 5 ccm absol. Methanol versetzt. Man lässt 1 Stde. stehen, neutralisiert mit 20-proz. Essigsäure, verdünnt mit 50 ccm Wasser und filtriert die abgeschiedenen, weißen Kristalle. Ausb. 0.22 g. Schmp. 102° (aus Methanol).



Durch 2 Min. langes Kochen von VII mit verd. Salzsäure (1:2) entsteht 2-Hydroxy-thiazolo[5.4-b]chinolin (I) vom Schmp. 278–279° (aus Äthanol).

b) 0.1 g *Ag-Salz* der Verbindung I wird auf dem Wasserbad 2 Stdn. mit 2 ccm *Methyljodid* in 5 ccm Methanol gekocht. Die warme Lösung wird filtriert, mit ungefähr 20 ccm Wasser verdünnt und auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Abscheidung von VII konzentriert. Man lässt erkalten, filtriert und kristallisiert aus wäßr. Methanol um. Ausb. fast quantitativ. Schmp. 103°. Die Misch-Schmelzpunktsbestimmung mit nach a) dargestelltem VII zeigt keine Depression.

2-Mercapto-3-amino-chinolin (X): 0.1 g VII wird mit 1 ccm Methanol bespritzt und dann mit 4 ccm 2 n NaOH bis zur völligen Auflösung gekocht. Nach dem Erkalten fällt man mit verd. Essigsäure. Gelber Niederschlag vom Schmp. 217° (aus Äthanol). Ausb. 75% d. Th.

N-Äthyl-2-oxo-thiazolino[4.5-b]chinolin (XII): Von 0.5 g II und *Diäthylsulfat* oder *Diazoäthan* ausgehend, verfährt man wie im Falle der Verbindung IV (c und d) und erhält XII in weißen Kristallen vom Schmp. 98° (aus Methanol).



N-Äthyl-2-oxo-thiazolino[5.4-b]chinolin (XI): 0.2 g I werden mit *Diazoäthan* wie im Falle der Verbindung III (c) behandelt. Schmp. 103° (aus Eisessig). Ausb. 0.1 g.



HANS PAUL KAUFMANN, GERHARD HINTZE und INGRID ROSE

Die Synthese langkettiger Fettsäuren, III¹⁾

Verzweigtkettige Ketosäuren*)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Münster

(Eingegangen am 27. Mai 1959)

Zur Darstellung verzweigtkettiger Fettsäuren lagert man Säurechloride an höhere Olefine an. Aus den so gebildeten β -Chlor-alkyl-ketonen werden über die β -Cyan-alkyl-ketone die α -verzweigten γ -Ketosäuren gewonnen. Durch Reduktion erhält man die α -alkylsubstituierten Fettsäuren.

Während die Addition von Fettsäurechloriden an Äthylen die Synthese hochmolekularer geradkettiger Fettsäuren ermöglicht¹⁾, erhält man mit den höheren Olefinen, z. B. Propylen, α -Butylen und Isobutylen, in Gegenwart von Aluminiumchlorid auf dem gleichen Weg verzweigtkettige Säuren. Auch bei diesen Reaktionen können Nebenprodukte entstehen, so aus den zunächst gebildeten β -Chlor-alkyl-

*) Studien auf dem Fettgebiet, 229. Mitteil.; 228. Mitteil.: H. P. KAUFMANN und G. WALTHER, Fette Seifen einschl. Anstrichmittel, im Druck.

¹⁾ II. Mitteil.: H. P. KAUFMANN und W. STAMM, Chem. Ber. 91, 2121 [1958], dort auch Literaturzusammenstellung.