

EHRENFRIED BULKA, HANS BEYER und HELMUT ZÖLLNER<sup>1)</sup>

Über Thiazole, XLII<sup>2)</sup>

## Synthese und Reaktivität von Thiazolidin-dion-(2.4)-hydrazonen-(2)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald  
und der Universitätskinderklinik Greifswald

(Eingegangen am 1. Februar 1963)

Die Kondensation von in 1-Stellung substituierten Thiosemicarbaziden mit  $\alpha$ -Halogen-carbonsäuren führt zu Thiazolidin-dion-(2.4)-hydrazonen-(2), deren Konstitution durch Synthese auf anderem Wege gesichert werden konnte. Das chemische Verhalten der Verbindungen wurde am Beispiel der Umsetzung mit Aldehyden und der MANNICH-Reaktion geprüft.

Im Anschluß an die Untersuchungen über die Umsetzung von Thiosemicarbazid mit Monochloressigsäure<sup>3)</sup> interessierte uns die Kondensation von in 1-Stellung substituierten Thiosemicarbaziden mit Monochloressigsäure und anderen  $\alpha$ -Halogen-carbonsäuren. An Thiosemicarbaziden wurden zu diesem Zweck eingesetzt: 1-Phenyl-, 1-Benzyl-, 1-[1-Phenyl-äthyl]-, 1-[*p*-Nitro-phenyl]-, 1-[*S*-Methyl-thiocarbomyl]- und 1-[4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-thiosemicarbazid. Als  $\alpha$ -Halogen-carbonsäuren fanden Verwendung: Monochloressigsäure (Chloracetanilid),  $\alpha$ -Brom-n-propionsäure,  $\alpha$ -Brom-n-buttersäure,  $\alpha$ -Brom-n-capronsäure und  $\alpha$ -Chlor-phenyl-essigsäure. In allen Fällen ließ sich durch Umsetzung der Komponenten in 96-proz. Äthanol in Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat in glatter Reaktion der Ringschluß zu den entsprechenden Thiazolidin-dion-(2.4)-hydrazonen-(2) IIa–y (vgl. Tab. S. 1988 und Formel S. 1987) erzielen.

Eine Ausnahme machte lediglich die Kondensation von 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit Monochloressigsäure. Als Primärprodukt fällt hierbei unter den geschilderten Reaktionsbedingungen zunächst ein ringoffenes Zwischenprodukt, das *S*-Carboxymethyl-1-phenyl-isothiosemicarbazid (I) an, das erst beim Erwärmen in Eisessig zum Thiazolidin-dion-(2.4)-Derivat IIa cyclisiert. IIa ist identisch mit dem in der Literatur beschriebenen Thiazolidin-dion-(2.4)-phenylhydrazon-(2), das aus 1-Phenyl-thiosemicarbazid und Chloracetanilid erhalten wurde<sup>4)</sup>. Auch bei den anderen Thiosemicarbaziden erwies es sich als zweckmäßig, zur Kondensation anstelle der freien Säure Chloracetanilid zu verwenden, da dann unter Abspaltung von Anilin direkt die ringgeschlossenen Verbindungen entstehen.

Andererseits war mit dem abgefangenen Zwischenprodukt zugleich bewiesen, daß der Schwefel auf jeden Fall in den Ring eingebaut wird. Der Ringschluß könnte unter diesen einschränkenden Bedingungen theoretisch dennoch zu drei verschiedenen

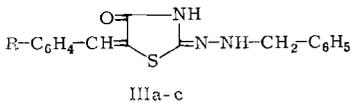
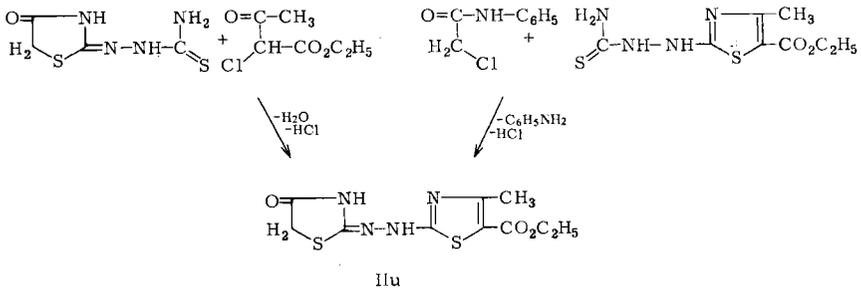
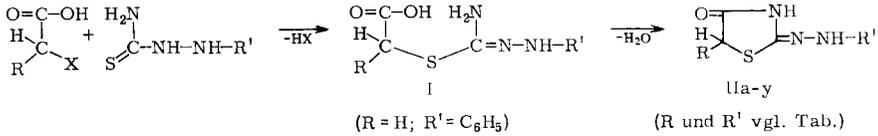
<sup>1)</sup> Vgl. H. ZÖLLNER, Dissertat. Univ. Greifswald 1962.

<sup>2)</sup> XLI. Mitteil.: H. BEYER und H. HANTSCHER, Chem. Ber. 95, 902 [1962].

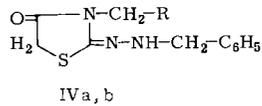
<sup>3)</sup> E. BULKA, P. MITTAG, G. BERG und H. BEYER, Rev. Chim. [Bucarest] (im Druck).

<sup>4)</sup> E. MAMELI und L. ZORZI, Farmaco [Pavia] 9, 691 [1954]; H. TANIYAMA und T. YUSA, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 75, 5 [1955]; C. A. 50, 960 b [1956].

Endprodukten führen, und zwar zu Derivaten des 2-Amino-1.3.4-thiadiazins, des 3-Amino-thiazolidin-dion-(2.4)-imids-(2) oder des Thiazolidin-dion-(2.4)-hydrazons-(2). Daß es sich bei den beschriebenen Verbindungen um den von uns angegebenen Typ handelt, konnte am Beispiel von IIu durch Synthese auf anderem Wege



- a: R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 b: R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 c: R = H



- a: R = -N<img alt="piperidine ring" data-bbox="710 555 770 595"/>  
 b: R = -N<img alt="piperazine ring" data-bbox="710 595 770 625"/>

bewiesen werden. Ausgehend vom Thiazolidin-dion-(2.4)-thiosemicarbazon-(2)<sup>5)</sup>, bei dem die Struktur eindeutig vorgebildet ist, resultierte bei der Kondensation mit  $\alpha$ -Chlor-acetessigester im Molverhältnis 1:1 eine Verbindung, die mit dem auf umgekehrtem Wege aus Monochloressigsäure und 1-[4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-thiosemicarbazid synthetisierten Produkt identisch ist, wie aus den IR-Spektren, den Schmp. und dem Misch-Schmp. hervorgeht.

Zu den gleichen Verbindungen wie mit Monochloressigsäure oder Chloracetanilid gelangt man auch bei der Verwendung von Diazoessigester. Dies ließ sich an den Beispielen IIa, f und l bei der Umsetzung mit den entsprechenden Thiosemicarbaziden zeigen.

Alle synthetisierten Thiazolidin-dion-(2.4)-Derivate sind farblose, mehr oder minder gut kristalline Verbindungen, mit Ausnahme von II n, o und p, die gelb sind. Dies dürfte durch die vorhandenen Nitrogruppen bedingt sein. Ferner ist bemerkens-

<sup>5)</sup> N. M. TÜRKWITZSCH und E. W. WLADSIMIRSKAJA, J. allg. Chem. (russ.) **24**, 2010 [1954]; C. A. **49**, 14737 i [1955].

Thiazolidin-dion-(2.4)-hydrazone-(2)			
Nr.	Thiazolidin-dion-(2.4)-hydrazon-(2)	R	R'
II a	Thiazolidin-dion-(2.4)-phenylhydrazon-(2)	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
II b	5-Methyl-thiazolidin-dion-(2.4)-phenylhydrazon-(2)	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
II c	5-Äthyl-thiazolidin-dion-(2.4)-phenylhydrazon-(2)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
II d	5-[n-Butyl]-thiazolidin-dion-(2.4)-phenylhydrazon-(2)	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
II e	5-Phenyl-thiazolidin-dion-(2.4)-phenylhydrazon-(2)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
II f	Thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2)	H	CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
II g	5-Methyl-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
II h	5-Äthyl-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
II i	5-[n-Butyl]-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2)	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
II k	5-Phenyl-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
III l	Thiazolidin-dion-(2.4)-[1-phenyl-äthylhydrazon]-(2)	H	CH(CH <sub>3</sub> )·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
II m	5-Methyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[1-phenyl-äthylhydrazon]-(2)	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
II n	5-Methyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[p-nitro-phenylhydrazon]-(2)	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·NO <sub>2</sub> (p)
II o	5-Äthyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[p-nitro-phenylhydrazon]-(2)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·NO <sub>2</sub> (p)
II p	5-Phenyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[p-nitro-phenylhydrazon]-(2)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·NO <sub>2</sub> (p)
II q	5-Methyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[S-methyl-isothiosemicarbazon]-(2)	CH <sub>3</sub>	
II r	5-Äthyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[S-methyl-isothiosemicarbazon]-(2)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
II s	5-[n-Butyl]-thiazolidin-dion-(2.4)-[S-methyl-isothiosemicarbazon]-(2)	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
II t	5-Phenyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[S-methyl-isothiosemicarbazon]-(2)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
II u	Thiazolidin-dion-(2.4)-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon]-(2)	H	

## Fortsetzung der Tabelle

Nr.	Thiazolidin-dion-(2.4)-hydrazon-(2)	R	R'
IIv	5-Methyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon]-(2)	CH <sub>3</sub>	
IIw	5-Äthyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon]-(2)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
IIx	5-[n-Butyl]-thiazolidin-dion-(2.4)-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon]-(2)	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
IIy	5-Phenyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon]-(2)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	

wert, daß der Schmp. der in 5-Stellung substituierten Verbindungen mit zunehmender Länge des aliphatischen Restes gegenüber den Stammverbindungen stark absinkt.

Untersuchungen über die Reaktivität der synthetisierten Thiazolidin-dion-(2.4)-hydrazon-(2) ergaben, daß ihr chemisches Verhalten mit dem der bisher bekannten Thiazolidin-dione-(2.4) übereinstimmt<sup>6)</sup>. Beispielsweise reagieren die Verbindungen, die in der 5-Stellung nur H-Atome tragen, mit aromatischen Aldehyden zu den entsprechenden 5-Benzyliden-Derivaten. So wurde aus dem Thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (II f) mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd in Methanol das 5-[*p*-Dimethylamino-benzyliden]-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (III a) erhalten. Bessere Ausbeuten ließen sich erzielen, wenn man die Ausgangskomponenten ohne Lösungsmittel in Gegenwart von Piperidin in einem offenen Kolben erhitzte. Das bei der Kondensation freiwerdende Wasser wird dabei aus dem Gleichgewicht entfernt. Auf diese Weise konnten aus II f mit *p*-Isopropyl-benzaldehyd und Benzaldehyd das 5-[*p*-Isopropyl-benzyliden]-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (III b) und das 5-Benzyliden-Derivat III c dargestellt werden.

Schließlich wurde noch an einigen Verbindungen die MANNICH-Reaktion geprüft. Wie am Thiazolidin-dion-(2.4) gezeigt wurde<sup>7)</sup>, läßt es sich mit Formaldehyd und primären oder sekundären Aminen umsetzen, wobei Reaktion am Ringstickstoff erfolgt. Aus dem Thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (II f), Formaldehyd und Piperidin oder Morpholin ließ sich auf diesem Wege das 3-[Piperidinomethyl]-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (IV a) und das 3-[Morpholinomethyl]-Derivat IV b darstellen. Im Gegensatz zum angegebenen Literaturbeispiel benötigen diese Umsetzungen jedoch längere Reaktionszeiten.

Dem Direktor der Universitätskinderklinik Greifswald, Herrn Prof. Dr. H. BRIEGER, möchten wir auch an dieser Stelle für die freundliche Unterstützung des einen von uns (H. Z.) bei der Durchführung der Arbeit bestens danken.

<sup>6)</sup> F. C. BROWN, Chem. Reviews **61**, 463 [1961].

<sup>7)</sup> C. C. BOMBARDIERI und A. TAURINS, Canad. J. Chem. **33**, 923 [1955].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*S-Carboxymethyl-1-phenyl-isothiosemicarbazid (I)*: 5.0 g (0.03 Mol) *1-Phenyl-thiosemicarbazid* und 2.8 g (0.03 Mol) *Monochloressigsäure* erhitzt man mit 5 g wasserfreiem Natriumacetat in 40 ccm Äthanol 1½ Stdn. zum Sieden. Dabei scheidet sich ein farbloses, mikrokrist. Pulver ab, das abgesaugt und mit Äthanol und Wasser gewaschen wird. Ausb. 6.5 g (96% d. Th.). Schmp. 188—189°.

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (225.3) Ber. C 47.98 H 4.92 N 18.66 S 14.23  
Gef. C 48.17 H 4.88 N 18.89 S 14.41

*Thiazolidin-dion-(2.4)-phenylhydrazon-(2) (IIa)*: a) 5.0 g (0.03 Mol) *1-Phenyl-thiosemicarbazid* und 5.6 g (0.033 Mol) *Chloracetanilid* werden in 30 ccm Äthanol 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen auf 0° scheiden sich farblose Kristalle ab, die mit viel Wasser gewaschen werden. Ausb. 4.6 g (74% d. Th.). Säulen (aus Äthanol) vom Schmp. 178—179° (Lit.<sup>4</sup>): 178°.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OS (207.2) Ber. C 52.16 H 4.38 N 20.28 S 15.47  
Gef. C 51.97 H 4.39 N 20.20 S 15.62

b) 16.7 g (0.1 Mol) *1-Phenyl-thiosemicarbazid* und 11.4 g (0.1 Mol) *Diazoessigeste*r werden in 100 ccm absol. Äthanol 2½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man den ausgeschiedenen krist. Niederschlag ab und wäscht ihn mit wenig Äthanol nach. Ausb. 10.0 g (48% d. Th.). Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle erhält man farblose Säulen vom Schmp. 177—178°.

c) Man erhitzt I mit der dreifachen Menge *Eisessig* 5 Min. zum Sieden, engt i. Vak. ein und versetzt mit Wasser. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. quantitativ. Säulen (aus Äthanol) vom Schmp. 178°.

Die Misch-Schmp. der nach a), b) und c) dargestellten Verbindungen zeigen keine Depression.

*5-Methyl-thiazolidin-dion-(2.4)-phenylhydrazon-(2) (IIb)*: 5.0 g (0.03 Mol) *1-Phenyl-thiosemicarbazid* und 4.7 g (0.03 Mol) *α-Brom-propionsäure* werden mit 5 g wasserfreiem Natriumacetat in 40 ccm Äthanol 75 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Man gießt das Reaktionsgemisch in 300 ccm Wasser ein. Dabei kristallisiert eine gelbliche Substanz aus. Ausb. 5.0 g (75% d. Th.). Derbe Prismen (aus Toluol) vom Schmp. 147—148°.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (221.3) Ber. C 54.28 H 5.01 N 18.99 S 14.49  
Gef. C 54.26 H 4.92 N 19.21 S 14.56

*5-Äthyl-thiazolidin-dion-(2.4)-phenylhydrazon-(2) (IIc)*: 5.0 g (0.03 Mol) *1-Phenyl-thiosemicarbazid*, 5.0 g (0.03 Mol) *α-Brom-n-buttersäure* und 5 g wasserfreies Natriumacetat erhitzt man in 40 ccm Äthanol 40 Min. zum Sieden. Nach dem Abkühlen trägt man das Reaktionsgemisch in 500 ccm Wasser ein, wobei sich eine feinkrist. Substanz abscheidet. Ausb. 5.5 g (78% d. Th.). Farblose Prismen (aus Toluol), Schmp. 122—123°.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS (235.3) Ber. C 56.15 H 5.57 N 17.86 S 13.62  
Gef. C 56.10 H 5.69 N 17.62 S 13.71

*5-[n-Butyl]-thiazolidin-dion-(2.4)-phenylhydrazon-(2) (II d)*: 2.5 g (0.015 Mol) *1-Phenyl-thiosemicarbazid* und 2.9 g (0.015 Mol) *α-Brom-n-capronsäure* werden mit 5 g wasserfreiem Natriumacetat in 25 ccm Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Nach 35 Min. wird abgekühlt und in 500 ccm Wasser gegossen. Es scheidet sich ein Öl ab, das langsam fest wird. Ausb. 3.2 g (59% d. Th.). Kleine, farblose, verwachsene Prismen (aus Methanol/Wasser), Schmp. 93°.

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS (263.4) Ber. C 59.29 H 6.51 N 15.96 S 12.17  
Gef. C 59.00 H 6.64 N 16.11 S 12.24

*5-Phenyl-thiazolidin-dion-(2.4)-phenylhydrazon-(2) (Iie)*: 5.0 g (0.03 Mol) *1-Phenyl-thiosemicarbazid* werden mit 5.1 g (0.03 Mol)  *$\alpha$ -Chlor-phenylelessigsäure* und 5 g wasserfreiem Natriumacetat in 40 ccm Äthanol 40 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das rötliche Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen in 1 l Wasser eingerührt, wobei ein rosafarbenes Produkt ausflockt. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Ausb. 6.8 g (80% d. Th.). Mikrokrist. Pulver (aus Cyclohexan/Benzol), Schmp. 193–194°.

$C_{15}H_{13}N_3OS$  (283.3) Ber. N 14.83 Gef. N 14.94

*Thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (IIf)*: a) 5.4 g (0.03 Mol) *1-Benzyl-thiosemicarbazid*<sup>8)</sup> und 5.6 g (0.033 Mol) *Chloracetanilid* werden in 35 ccm Äthanol 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Es entsteht eine klare Lösung, aus der sich beim Stehenlassen in der Kälte Kristalle abscheiden. Diese werden abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Ausb. 4.2 g (63% d. Th.). Blaßgelbe Prismen (aus Methanol) vom Schmp. 178–179°.

$C_{10}H_{11}N_3OS$  (221.3) Ber. C 54.28 H 5.01 N 18.99 S 14.49  
Gef. C 54.32 H 5.00 N 18.95 S 14.49

b) 5.4 g (0.03 Mol) *1-Benzyl-thiosemicarbazid* werden mit 3.9 g (0.034 Mol) *Diazoessigester* in 40 ccm absol. Äthanol 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen scheiden sich aus der klaren, orangefarbenen Lösung gelbliche Kristalle ab. Ausb. 6.5 g (98% d. Th.). Blaßgelbe, derbe Prismen (aus Methanol) vom Schmp. 178°.

Misch-Schmp. und IR-Spektrum zeigen mit der nach a) erhaltenen Substanz keine Differenz.

*5-Methyl-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (IIg)*: 5.4 g (0.03 Mol) *1-Benzyl-thiosemicarbazid*, 4.6 g (0.03 Mol)  *$\alpha$ -Brom-propionsäure* und 5 g wasserfreies Natriumacetat erhitzt man in 35 ccm Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle aus, die mit viel Wasser und wenig Methanol gewaschen werden. Ausb. 4.4 g (62% d. Th.). Kleine, verwachsene Rhomboeder (aus Toluol) vom Schmp. 167–168°.

$C_{11}H_{13}N_3OS$  (235.3) Ber. C 56.15 H 5.57 N 17.86 S 13.62  
Gef. C 56.17 H 5.74 N 18.03 S 13.49

*5-Äthyl-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (IIh)*: 5.4 g (0.03 Mol) *1-Benzyl-thiosemicarbazid*, 5.0 g (0.03 Mol)  *$\alpha$ -Brom-n-buttersäure* und 5 g wasserfreies Natriumacetat erhitzt man in 35 ccm Äthanol 50 Min. zum Sieden. Den beim Stehenlassen in der Kälte ausfallenden krist. Niederschlag saugt man ab und wäscht mit viel Wasser. Ausb. 4.0 g (54% d. Th.). Farblose Prismen (aus Toluol), Schmp. 147–148°.

$C_{12}H_{15}N_3OS$  (249.3) Ber. C 57.80 H 6.06 N 16.86 S 12.86  
Gef. C 57.68 H 5.88 N 16.84 S 12.75

*5-[n-Butyl]-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (IIi)*: 2.7 g (0.015 Mol) *1-Benzyl-thiosemicarbazid*, 2.9 g (0.015 Mol)  *$\alpha$ -Brom-n-capronsäure* und 5 g wasserfreies Natriumacetat werden mit 25 ccm Äthanol 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Man saugt in der Kälte den farblosen Kristallbrei ab und wäscht mit viel Wasser nach. Ausb. 1.4 g (34% d. Th.) Kleine Stäbchen (aus Toluol) vom Schmp. 122°.

$C_{14}H_{19}N_3OS$  (277.4) Ber. C 60.62 H 6.90 N 15.15 S 11.56  
Gef. C 60.70 H 6.94 N 15.03 S 11.50

*5-Phenyl-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (IIk)*: 5.4 g (0.03 Mol) *1-Benzyl-thiosemicarbazid*, 5.1 g (0.03 Mol)  *$\alpha$ -Chlor-phenylelessigsäure* und 5 g wasserfreies Natriumacetat erhitzt man in 40 ccm Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird der krist.

<sup>8)</sup> E. HOGGARTH und E. H. P. YOUNG, J. chem. Soc. [London] 1950, 1582; Engl. Pat. 664468, C. A. 47, 608 h [1953]; Dtsch. Bundes-Pat. 824057, C. A. 49, 6997 i [1955].

Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 7.2 g (81% d. Th.). Farblose Prismen (aus Äthanol) vom Schmp. 185—186°.

$C_{16}H_{15}N_3OS$  (297.4) Ber. C 64.63 H 5.08 N 14.13 S 10.78  
Gef. C 64.58 H 4.93 N 14.33 S 10.91

*Thiazolidin-dion-(2.4)-[1-phenyl-äthylhydrizon]-(2) (III)*: a) 3.9 g (0.02 Mol) *1-[1-Phenyl-äthyl]-thiosemicarbazid*<sup>8)</sup> und 3.4 g (0.02 Mol) *Chloracetanilid* werden in 35 ccm Äthanol 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Aus der klaren Lösung kristallisiert beim Abkühlen eine farblose Substanz aus, die mit viel Wasser gewaschen wird. Ausb. 2.5 g (53% d. Th.). Farblose, glänzende Blättchen (aus Toluol) vom Schmp. 169—170°.

$C_{11}H_{13}N_3OS$  (235.3) Ber. C 56.15 H 5.57 N 17.86 S 13.63  
Gef. C 56.16 H 5.54 N 17.85 S 13.66

b) 7.80 g (0.04 Mol) *1-[1-Phenyl-äthyl]-thiosemicarbazid* übergießt man mit 5.70 g (0.05 Mol) *Diazoessigester* und 25 ccm absol. Äthanol und erhitzt  $3\frac{1}{2}$  Stdn. zum Sieden. Zunächst geht alles in Lösung; gegen Ende der Reaktion scheiden sich Kristalle ab. Sie werden nach dem Abkühlen abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 7.52 g (80% d. Th.). Farblose, glänzende Blättchen (aus Toluol) vom Schmp. 169—170°.

Der Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Substanz zeigt keine Depression; ebenso stimmen die IR-Spektren überein.

*5-Methyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[1-phenyl-äthylhydrizon] (IIm)*: 3.9 g (0.02 Mol) *1-[1-Phenyl-äthyl]-thiosemicarbazid*, 3.4 g (0.022 Mol)  *$\alpha$ -Brom-n-propionsäure* und 3 g wasserfreies Natriumacetat erhitzt man in 30 ccm Äthanol 30 Min. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird der farblose Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 1.7 g (34% d. Th.). Kleine Prismen (aus Toluol) vom Schmp. 166°.

$C_{12}H_{15}N_3OS$  (249.3) Ber. C 57.80 H 6.06 N 16.86 S 12.86  
Gef. C 57.89 H 5.71 N 16.93 S 12.93

*5-Methyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[p-nitro-phenylhydrizon]-(2) (IIn)*: 4.30 g (0.02 Mol) *1-[p-Nitro-phenyl]-thiosemicarbazid*<sup>9)</sup>, 5 g wasserfreies Natriumacetat und 3.40 g (0.022 Mol)  *$\alpha$ -Brom-propionsäure* werden in 30 ccm Äthanol 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen bildet sich ein orangefarbener Kristallbrei, der abgesaugt und mit wenig Methanol und viel Wasser gewaschen wird. Ausb. 4.95 g (93% d. Th.). Watteartige, gelborangefarbene Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. 202° (Zers.).

$C_{10}H_{10}N_4O_3S$  (266.3) Ber. C 45.10 H 3.79 N 21.04 S 12.04  
Gef. C 45.07 H 4.08 N 21.06 S 12.12

*5-Äthyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[p-nitro-phenylhydrizon]-(2) (IIo)*: 4.30 g (0.02 Mol) *1-[p-Nitro-phenyl]-thiosemicarbazid*, 5 g wasserfreies Natriumacetat und 3.70 g (0.022 Mol)  *$\alpha$ -Brom-n-buttersäure* werden in 30 ccm Äthanol 35 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten scheiden sich orangefarbene Kristalle ab, deren Menge sich durch Einengen des Filtrats i. Vak. noch erhöht. Sie werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 5.24 g (93% d. Th.). Orangefarbene Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. 213—214° (Zers.).

$C_{11}H_{12}N_4O_3S$  (280.3) Ber. C 47.13 H 4.32 N 19.99 S 11.44  
Gef. C 47.21 H 4.64 N 20.24 S 11.47

*5-Phenyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[p-nitro-phenylhydrizon]-(2) (IIp)*: 4.30 g (0.02 Mol) *1-[p-Nitro-phenyl]-thiosemicarbazid*, 3.90 g (0.022 Mol)  *$\alpha$ -Chlor-phenylessigsäure* und 5 g wasserfreies Natriumacetat werden in 30 ccm Äthanol 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Am Ende der

<sup>9)</sup> Vgl. M. ZIMMERMANN, Diplomarb. Univ. Greifswald 1956.

Reaktion fallen hellbraune Kristalle aus. Nach dem Abkühlen saugt man ab und wäscht mit Wasser nach. Ausb. 4.44 g (68% d. Th.). Orangegelbe Stäbchen (aus Nitrobenzol) vom Schmp. 240° (Zers.).

$C_{15}H_{12}N_4O_3S$  (328.3) Ber. C 54.87 H 3.68 N 17.07 S 9.76  
Gef. C 54.75 H 3.75 N 16.82 S 9.52

*5-Methyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[S-methyl-isothiosemicarbazon]-(2)* (IIq): 4.9 g (0.03 Mol) *1-[S-Methyl-thiocarbamoyl]-thiosemicarbazid* erhitzt man mit 5 g wasserfreiem Natriumacetat und 4.6 g (0.03 Mol)  $\alpha$ -Brom-propionsäure in 35 ccm Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß. Beim Abkühlen kristallisiert spontan eine farblose Substanz aus, die abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen wird. Ausb. 4.0 g (61% d. Th.). Farblose Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 183° (Zers.).

$C_6H_{10}N_4OS_2$  (218.3) Ber. C 33.01 H 4.62 N 25.67 S 29.37  
Gef. C 33.29 H 4.70 N 25.93 S 29.20

*5-Äthyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[S-methyl-isothiosemicarbazon]-(2)* (IIr): 4.9 g (0.03 Mol) *1-[S-Methyl-thiocarbamoyl]-thiosemicarbazid* und 5 g wasserfreies Natriumacetat werden mit 5.0 g (0.03 Mol)  $\alpha$ -Brom-n-buttersäure in 40 ccm Äthanol 1½ Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen saugt man den ausgefallenen Niederschlag ab und wäscht mit viel Wasser nach. Ausb. 4.5 g (65% d. Th.). Farblose Nadeln (aus n-Butanol) vom Schmp. 183° (Zers.).

$C_7H_{12}N_4OS_2$  (232.3) Ber. C 36.18 H 5.21 N 24.12 S 27.60  
Gef. C 36.23 H 5.17 N 24.16 S 27.35

*5-[n-Butyl]-thiazolidin-dion-(2.4)-[S-methyl-isothiosemicarbazon]-(2)* (IIs): 1.6 g (0.01 Mol) *1-[S-Methyl-thiocarbamoyl]-thiosemicarbazid*, 2.3 g (0.012 Mol)  $\alpha$ -Brom-n-capronsäure und 2 g wasserfreies Natriumacetat werden in 10 ccm Äthanol 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Stehenlassen in der Kälte kristallisiert eine farblose Substanz aus. Man saugt ab und wäscht mit Wasser nach. Ausb. 2.0 g (77% d. Th.). Kleine Stäbchen (aus n-Propanol) vom Schmp. 177° (Zers.).

$C_9H_{16}N_4OS_2$  (260.4) Ber. N 21.52 Gef. N 21.75

*5-Phenyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[S-methyl-isothiosemicarbazon]-(2)* (IIt): 4.9 g (0.03 Mol) *1-[S-Methyl-thiocarbamoyl]-thiosemicarbazid* und 5.4 g (0.03 Mol)  $\alpha$ -Chlor-phenyllessigsäure werden mit 5 g wasserfreiem Natriumacetat in 30 ccm Äthanol 40 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. In der Kälte kristallisiert eine farblose Substanz aus, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Ausb. 5.0 g (60% d. Th.). Farblose Nadeln (aus n-Propanol) vom Schmp. 193° (Zers.).

$C_{11}H_{12}N_4OS_2$  (280.4) Ber. C 47.12 H 4.31 N 19.99 S 22.87  
Gef. C 47.00 H 4.20 N 20.26 S 22.95

*Thiazolidin-dion-(2.4)-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon]-(2)* (IIu): a) 5.2 g (0.02 Mol) *1-[4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-thiosemicarbazid*<sup>10)</sup> und 3.6 g (0.021 Mol) *Chloracetanilid* erhitzt man in 40 ccm Äthanol 1½ Stdn. auf dem Wasserbad, kühlt auf 0° ab und wäscht den ausgefallenen Niederschlag mit viel Wasser. Ausb. 4.7 g (78% d. Th.). Farbloses Kristallpulver (aus Eisessig) vom Schmp. 272—273° (Zers.).

$C_{10}H_{12}N_4O_3S_2$  (300.3) Ber. C 39.99 H 4.03 N 18.66 S 21.35  
Gef. C 39.92 H 3.91 N 18.76 S 21.18

b) 1.10 g (0.006 Mol) *Thiazolidin-dion-(2.4)-thiosemicarbazon-(2)* werden in 130 ccm Wasser in der Hitze gelöst und unter Schütteln 1.00 g (0.008 Mol)  $\alpha$ -Chlor-acetessigester zu-

<sup>10)</sup> E. BULKA und H. BEYER, Chem. Ber. 92, 1451 [1959].

gegeben. Nach ca. 1 Min. bildet sich ein blaßgelber Niederschlag. Um die Reaktion zu vollenden, erwärmt man noch 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad. Man saugt in der Kälte ab und wäscht mit Wasser nach. Ausb. 1.32 g (73 % d. Th.). Farbloses Kristallpulver (aus Eisessig) vom Schmp. 272° (Zers.).

Misch-Schmp. und IR-Spektren zeigen mit der nach a) dargestellten Substanz keine Differenz.

*5-Methyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon]-(2) (IIv):* 5.2 g (0.02 Mol) *1-[4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-thiosemicarbazid*, 3.2 g (0.02 Mol)  $\alpha$ -Brom-propionsäure und 5 g wasserfreies Natriumacetat erhitzt man in 40 ccm Äthanol 1 Stde. zum Sieden. Während des Erhitzens fällt ein graues Kristallpulver aus. Es wird nach 24 Stdn. in der Kälte abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 5.5 g (88 % d. Th.). Farblose, kleine Blättchen (aus n-Butanol) vom Schmp. 258–259°.

$C_{11}H_{14}N_4O_3S_2$  (314.4) Ber. C 42.02 H 4.49 N 17.82 S 20.40  
Gef. C 41.98 H 4.67 N 17.92 S 20.43

*5-Äthyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon]-(2) (IIw):* 5.2 g (0.02 Mol) *1-[4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-thiosemicarbazid* werden mit 3.3 g (0.02 Mol)  $\alpha$ -Brom-n-buttersäure und 5 g wasserfreiem Natriumacetat in 40 ccm Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Aus der hellbraunen Flüssigkeit scheidet sich nach dem Erkalten ein krist. Niederschlag ab, den man nach ca. 12 Stdn. absaugt und mit viel Wasser wäscht. Ausb. 5.3 g (81 % d. Th.). Fast farblose, kleine Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. 222° (Zers.).

$C_{12}H_{16}N_4O_3S_2$  (328.4) Ber. C 43.89 H 4.91 N 17.06 S 19.52  
Gef. C 43.90 H 5.12 N 17.35 S 19.48

*5-[n-Butyl]-thiazolidin-dion-(2.4)-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon]-(2) (IIx):* 5.2 g (0.02 Mol) *1-[4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-thiosemicarbazid* werden mit 3.9 g (0.02 Mol)  $\alpha$ -Brom-n-capronsäure und 5 g wasserfreiem Natriumacetat in 40 ccm Äthanol 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Aus der fast klaren Lösung scheidet sich beim Abkühlen auf 0° ein gelblicher Niederschlag ab, der filtriert und mit Wasser gewaschen wird. Ausb. 6.3 g (88 % d. Th.). Farbloses, mikrokrist. Pulver (aus Methanol) vom Schmp. 192°.

$C_{14}H_{20}N_4O_3S_2$  (356.5) Ber. C 47.17 H 5.66 N 15.72 S 17.99  
Gef. C 46.95 H 5.69 N 15.68 S 17.94

*5-Phenyl-thiazolidin-dion-(2.4)-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon]-(2) (IIy):* 5.2 g (0.02 Mol) *1-[4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-thiosemicarbazid*, 5 g wasserfreies Natriumacetat und 3.6 g (0.021 Mol)  $\alpha$ -Chlor-phenylelessigsäure erhitzt man 1 Stde. in 40 ccm Äthanol. Nach dem Abkühlen wird der farblose Niederschlag abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Ausb. 5.9 g (78 % d. Th.). Mikrokrist. Pulver (aus Eisessig) vom Schmp. 244°.

$C_{16}H_{16}N_4O_3S_2$  (376.4) Ber. C 51.05 H 4.29 N 14.88 S 17.03  
Gef. C 50.91 H 4.00 N 14.94 S 16.76

*5-[p-Dimethylamino-benzyliden]-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (IIIa):* 2.2 g (0.01 Mol) *II f* werden mit 1.5 g (0.01 Mol) *p-Dimethylamino-benzaldehyd* in 20 ccm Methanol  $3\frac{1}{2}$  Stdn. zum Sieden erhitzt. Aus der klaren, roten Lösung kristallisiert eine orangerote Substanz aus. 1.6 g (45 % d. Th.). Mikrokrist. Pulver (aus Dimethylformamid/Wasser) vom Schmp. 242°.

$C_{19}H_{20}N_4OS$  (352.4) Ber. C 64.75 H 5.72 N 15.90 S 9.10  
Gef. C 64.85 H 5.82 N 15.93 S 9.26

5-[*p*-Isopropyl-benzyliden]-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (IIIb): 2.2 g (0.01 Mol) *Iif* übergießt man mit 1.8 g (0.012 Mol) *p*-Isopropyl-benzaldehyd, versetzt mit einem Tropfen *Piperidin* und erhitzt 3 Stdn. im Ölbad auf 140°. Während der Reaktion entsteht eine rotbraune Schmelze, die nach dem Abkühlen glasartig erstarrt. Ausb. 3.5 g (100% d. Th.). Gelbe Nadeln (aus Toluol) vom Schmp. 212°.

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS (351.5) Ber. C 68.34 H 6.02 N 11.96 S 9.12  
Gef. C 68.64 H 6.03 N 11.95 S 9.24

5-Benzyliden-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (IIIc): 1.50 g (0.007 Mol) *Iif* werden mit 1.10 g (0.01 Mol) *Benzaldehyd* und einem Tropfen *Piperidin* 20 Min. auf 140° erhitzt. Die Reaktion setzt unter Schäumen und Gasentwicklung ein. Gegen Ende wird das Reaktionsgemisch zähflüssig, und man erhält in der Kälte eine orangegelbe Masse. Ausb. 2.13 g (99% d. Th.). Nach dem Auskochen mit Methanol hinterbleibt ein gelbes, mikrokrist. Pulver vom Schmp. 258–259° (Zers.).

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS (309.4) Ber. C 65.99 H 4.89 N 13.58 Gef. C 65.83 H 4.86 N 13.45

3-[*Piperidinomethyl*]-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (IVa): 2.2 g (0.01 Mol) *Iif* werden in 250 ccm Äthanol gelöst und mit 1.0 g (0.012 Mol) *Piperidin* und 3 ccm 35-proz. *Formaldehyd* versetzt. Beim Stehenlassen bildet sich ein farbloser Niederschlag, der nach 4 Tagen abgesaugt und mit Wasser und Äthanol gewaschen wird. Ausb. 1.2 g (38% d. Th.). Farbloses, mikrokrist. Pulver (aus *n*-Butanol) vom Schmp. 204–205° (Zers.).

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS (318.4) Ber. N 17.60 Gef. N 17.35

3-[*Morpholinomethyl*]-thiazolidin-dion-(2.4)-benzylhydrazon-(2) (IVb): 2.20 g (0.01 Mol) *Iif* werden in der Wärme in 250 ccm absol. Äthanol gelöst und nach dem Abkühlen mit 1.10 g (0.012 Mol) *Morpholin* und 3 ccm 35-proz. *Formaldehyd* versetzt. Nach 7 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur haben sich farblose, kleine Kristalle abgeschieden, die abgesaugt und mit wenig Äthanol gewaschen werden. Ausb. 1.46 g (44% d. Th.). Mikrokrist. Pulver (aus *n*-Butanol) vom Schmp. 203–204° (Zers.).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (320.4) Ber. N 17.49 S 10.01 Gef. N 17.22 S 9.84