

Das Pikrat schmolz bei 160° und wurde zur Analyse über CaCl₂ getrocknet.

3,772 mg Subst. gaben 7,917 mg CO₂ und 1,504 mg H₂O

2,587 mg Subst. gaben 0,245 cm³ N₂ (21°, 727 mm)

C₁₉H₁₇O₇N₃ Ber. C 57,14 H 4,29 N 10,52%

Gef. „ 57,28 „ 4,46 „ 10,52%

Die 1, 2, 3-Trimethyl-azulen-6-carbonsäure (X) ist in Petroläther und Hexan unlöslich. Sie liess sich aus Alkohol umkrystallisieren, in welchem Lösungsmittel die grünen Krystalle mit blau-violetter Farbe gelöst werden¹⁾. Die Säure schmolz im Vakuum bei 245°.

3,644 mg Subst. gaben 10,464 mg CO₂ und 2,192 mg H₂O

C₁₄H₁₄O₂ Ber. C 78,48 H 6,59%

Gef. „ 78,38 „ 6,73%

Ein Trinitro-benzolaz²⁾ konnte nicht gefasst werden.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

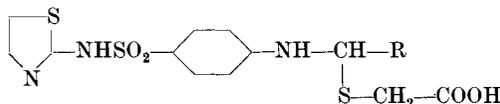
167. Zur Kenntnis der Thiazolidone-(4)

von H. Erlenmeyer und V. Oberlin

(28. VI. 47.)

In einer früheren Mitteilung²⁾ berichteten wir über *Schiff*'sche Basen, die aus tuberkulostatisch wirksamen aromatischen Aminen hergestellt worden waren. Im Zusammenhang mit biologischen Prüfungen interessierten wir uns für wasserlösliche Derivate solcher *Schiff*'scher Basen.

In der Reihe der Derivate der p-Aminobenzolsulfonamide konnte *J. Druey*³⁾ wasserlösliche Verbindungen erhalten, indem er die *Schiff*'schen Basen dieser Sulfonamide mit Mercaptancarbonsäuren, z. B. mit Thioglykolsäure, umsetzte. Einem solchen Reaktionsprodukt aus Cibazol kommt folgende Struktur zu.



Um die Möglichkeit einer Übertragung dieser Reaktion auf die eingangs erwähnten Amine zu prüfen, untersuchten wir vorerst mit

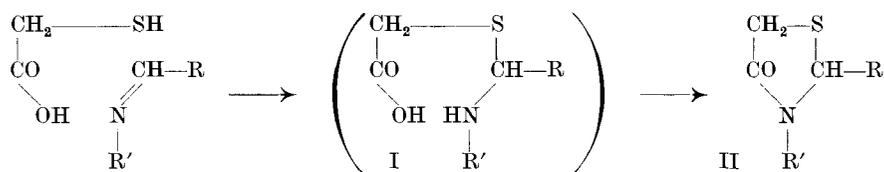
¹⁾ Zur Bestimmung des Spektrums wurde eine Lösung von 3,5 mg Säure in 16 cm³ Feinsprit verwendet.

²⁾ H. Erlenmeyer, H. Lehr und H. Bloch, Helv. **28**, 1413 (1945).

³⁾ J. Druey, Helv. **27**, 1776 (1944); F. P. 895 676, 10. 3. 43.

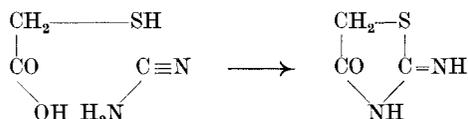
Benzal-phenetidin als Modellverbindung das Verhalten dieser *Schiff*'schen Base gegenüber Thioglykolsäure.

Bei der Aufarbeitung solcher Versuche wurde aber nicht die erwartete Säure (I; $R = C_6H_5$, $R' = p-C_6H_4-OC_2H_5$) erhalten, sondern ein neutrales Reaktionsprodukt vom Smp. 98–99°. Diese Verbindung ist unlöslich in Natronlauge, reagiert nicht mit Diazomethan und besitzt auch keine aktiven Wasserstoffatome (*Zerewitinoff*). Auf Grund der Analyse kommt dem Produkt die Summenformel $C_{17}H_{17}O_2NS$ zu, d. h. die Verbindung enthält eine Molekel Wasser weniger als die erwartete Säure (I; $R = C_6H_5$, $R' = p-C_6H_4-OC_2H_5$). Es lag nahe, anzunehmen, dass durch Kondensation der Carboxylgruppe mit der sekundären Aminogruppe ein Ringschluss unter Entstehung eines Thiazolidon-(4)-Derivats (IIb, Tab. 1) erfolgt ist.



In Übereinstimmung mit dieser Formulierung steht die Beobachtung, dass einmal die CO-Gruppe mit den üblichen Reagenzien nicht nachweisbar ist und dass sodann durch Umsetzung mit Allylbromid ein Diallylderivat zu erhalten ist¹⁾.

Der angegebene Reaktionsverlauf zwischen einer *Schiff*'schen Base und Thioglykolsäure unter Herstellung einer Thiazolidon-(4)-Verbindung lässt sich vergleichen mit der von *Andreasch*²⁾ beschriebenen Reaktion des Cyanamids mit Thioglykolsäure, die zu Pseudothiohydantoin führt.



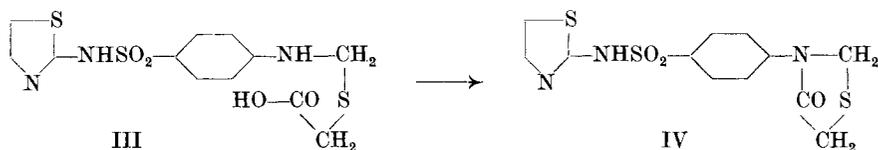
Die beschriebene Methode zur Überführung einer *Schiff*'schen Base in ein Thiazolidon-(4)-Derivat konnte zur Herstellung weiterer 2,3-substituierter Thiazolidon-(4)-Verbindungen benützt werden (Tab. 1, a, d).

Die Ausbeuten sind beim Arbeiten in alkoholischer Lösung sehr gering. Eine bedeutende Verbesserung der Ausbeute (z. B. von 8,5 auf 70% der Theorie) lässt sich erzielen, wenn man die Komponenten in sehr verdünnter Lösung reagieren lässt, ein unpolares, indifferentes Lösungsmittel verwendet und bei Zimmertemperatur unter mechanischem Rühren arbeitet.

¹⁾ Vgl. *H. Erlenmeyer* und *H. v. Meyenburg*, *Helv.* **20**, 1388 (1937).

²⁾ *R. Andreasch*, *B.* **13**, 1421 (1880).

P_2O_5 in Dioxan in das entsprechende Thiazolidon-(4)-Derivat (IV) überzuführen.



Experimenteller Teil.

2, 3-Diphenyl-thiazolidon-(4) (II; $R = R' = C_6H_5$).

a) Aus Benzalanilin und Thioglykolsäure in Alkohol.

2 g Benzalanilin werden in 5 cm³ Alkohol gelöst und mit 1,1 g Thioglykolsäure 30 Minuten auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Erkalten wird die Lösung im Vakuum auf die Hälfte eingedampft; es bleibt ein dickes, braunes Öl zurück, aus dem durch Sublimation bei 125–130° im Hochvakuum (10⁻⁴ mm) weiße Krystalle isoliert werden können. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man schöne, weisse Krystallnadeln vom Smp. 130–131°. Die Ausbeute ist kleiner als 1⁰/₁₀₀.

Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 60° und 0,08 mm über P_2O_5 getrocknet.

4,601 mg Subst. gaben 11,94 mg CO₂ und 2,17 mg H₂O

2,780 mg Subst. gaben 0,139 cm³ N₂ (22°, 740 mm)

4,650 mg Subst. gaben 4,37 mg BaSO₄

C₁₅H₁₃ONS Ber. C 70,56 H 5,13 N 5,49 S 12,56%

Gef. „ 70,81 „ 5,28 „ 5,63 „ 12,91%

b) Aus Benzalanilin und Thioglykolsäure in absolutem Äther.

In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflusskühler wird unter gelindem Erwärmen und starkem Rühren zu 23 g Thioglykolsäure in 40 cm³ absolutem Äther eine Lösung von 7,5 g Benzalanilin in 200 cm³ absolutem Äther zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wird der Rückflusskühler durch ein absteigendes Rohr ersetzt und es werden während 2 Stunden unter ständigem Rühren 150 cm³ Äther abdestilliert. Die verbleibende Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung bis zur Neutralisation und sodann zweimal mit Wasser ausgeschüttelt und mit CaCl₂ getrocknet. Nach kurzem Stehen krystallisiert ein Körper aus, der durch Umkrystallisieren aus Äther-Alkohol oder durch Sublimation im Vakuum (14 mm) bei 120–130° in weissen Krystallen vom Smp. 130–131° erhalten werden kann und sich auf Grund von Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem nach Methode a) erhaltenen Körper als identisch erweist. Reinausbeute 60% der Theorie.

c) Aus Benzaldehyd, Thioglykolsäure und Anilin.

6,36 g Benzaldehyd, 27,6 g Thioglykolsäure und 5,52 g Anilin werden in 35 cm³ Äther in einer Stöpselflasche während 4 Stunden mechanisch geschüttelt. Die Lösung erwärmt sich hierbei auf 60° und färbt sich dunkelbraun. Nach Aufarbeitung der ätherischen Lösung erhält man einen Körper vom Smp. 130–131°. Der Mischschmelzpunkt mit obigem Präparat (130–130,5°) zeigt, dass es sich auch hier um 2, 3-Diphenyl-thiazolidon-(4) handelt. Ausbeute 38% der Theorie.

2-Phenyl-3-(p-äthoxyphenyl)-thiazolidon-(4) (II; $R = C_6H_5$,

$R' = p-C_6H_4-OC_2H_5$).

a) Aus Benzal-p-phenetidin und Thioglykolsäure in Alkohol.

10 g Benzal-p-phenetidin, 8 g Thioglykolsäure und 20 cm³ Alkohol werden 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht, wobei sich die Lösung dunkel färbt. Das Lö-

sungsmittel wird sodann im Vakuum abdestilliert und das zurückbleibende Öl mehrmals mit Äther-Alkohol angerieben. Bei -15° krystallisieren nach einiger Zeit weisse, verfilzte Nadeln aus, die abgesaugt und mit wenig Alkohol und Äther gewaschen werden. Nach Umkrystallisieren aus 20 cm^3 absolutem Alkohol lag der Schmelzpunkt bei $98,5$ bis 99° . Reinausbeute $8,5\%$ der Theorie.

Zur Analyse wurde 8 Stunden bei 65° im Vakuum (12 mm) getrocknet.

4,711 mg Subst. gaben 11,77 mg CO_2 und 2,44 mg H_2O

5,530 mg Subst. gaben $0,239\text{ cm}^3\text{ N}_2$ (24° , 739 mm)

8,712 mg Subst. gaben 6,707 mg BaSO_4

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NS}$ Ber. C 68,20 H 5,72 N 4,68 S 10,71%

Gef. „ 68,18 „ 5,79 „ 4,83 „ 10,58%

b) Aus Benzal-p-phenetidin und Thioglykolsäure in absolutem Äther.

In einem Dreihalskolben (Tropftrichter, Rührer, Rückflusskühler) wird eine Lösung von 61 g Benzal-p-phenetidin (Smp. $70-72^{\circ}$) in 1 Liter absolutem Äther unter starkem Rühren langsam zu 125 g frisch destillierter Thioglykolsäure in 50 cm^3 absolutem Äther zugetropft. Nach 2 Stunden wird der Rückflusskühler mit einem absteigenden Rohr versehen, das Kühlwasser abgestellt und die Temperatur langsam auf $40-45^{\circ}$ gesteigert, so dass innerhalb einer Stunde 150 cm^3 Äther abdestillieren. Nach 7 Stunden ist die ganze Benzal-phenetidin-Lösung eingetropft, während 400 cm^3 Äther abdestilliert sind. Während einer Stunde werden sodann noch weitere 400 cm^3 Äther abdestilliert, die verbleibende Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis zur Neutralisation und mit Wasser ausgeschüttelt, und alsdann mit CaCl_2 getrocknet. Aus der ätherischen Lösung krystallisiert schon bei Zimmertemperatur das Thiazolidon in weissen Nadeln aus. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Alkohol (1:1) zeigt es den Smp. $98-99^{\circ}$. Reinausbeute ca. 70% der Theorie. Der Mischschmelzpunkt mit dem oben beschriebenen Körper zeigt keine Erniedrigung. Die Kondensation kann auch in absolutem Methylenchlorid durchgeführt werden.

c) Aus Benzaldehyd, Thioglykolsäure und p-Phenetidin.

2,12 g Benzaldehyd, 2,74 g p-Phenetidin (beide frisch im Vakuum destilliert) und 1,84 g Thioglykolsäure werden in 10 cm^3 absolutem Benzol 90 Minuten auf dem Wasserbad gekocht oder während der gleichen Zeit mechanisch geschüttelt. Die gelbe Lösung wird im Scheidetrichter vom entstandenen Wasser getrennt, im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft und mit Äther-Alkohol angerieben. Nach Waschen der so erhaltenen Krystalle mit Äther und Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man Krystalle vom Smp. $98-99^{\circ}$, die sich mit den oben beschriebenen Präparaten als identisch erweisen. Reinausbeute 25% .

Eigenschaften des 2-Phenyl-3-(p-äthoxyphenyl-) thiazolidon-(4).

Das 2-Phenyl-3-p-äthoxyphenyl-thiazolidon-(4) ist in der Kälte kaum löslich in Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat und NaOH , in der Siedehitze nur wenig und ohne CO_2 -Entwicklung.

50 mg des Thiazolidons werden in 4 cm^3 absolutem Äther gelöst und bei Zimmertemperatur tropfenweise mit ca. 35-proz. ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Es tritt keine Entfärbung der Diazomethanlösung oder Stickstoffentwicklung ein. Es wird sodann ein grosser Überschuss an Diazomethanlösung zugegeben und nach einigen Stunden im Vakuum eingedampft. Die zurückbleibenden weissen Krystalle erweisen sich als Ausgangsmaterial, das quantitativ zurückerhalten wird.

Eine Zerevitinoff-Bestimmung ergab weder bei 22° noch bei 85° Methanentwicklung.

60 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 90 mg Kaliumacetat werden in 3 Tropfen Wasser gelöst und vom ausfallenden KCl abfiltriert. Zu dieser Lösung werden 30 mg des Thiazolidons in 1 cm^3 Methanol gegeben und während 3 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss erwärmt. Nach Filtrieren der Lösung und Anfarbung des Filtrats erhält man das Ausgangsmaterial quantitativ zurück.

1 g Thiazolidon wird in 20 cm³ Alkohol gelöst und mit 13 cm³ 4-n. NaOH und 2 g Allylbromid während 18 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Es entsteht eine dunkelbraune Lösung, die noch schwach nach Allylbromid riecht. Beim Abkühlen fällt ein gelblicher, amorpher Körper aus (0,5 g), der aus Äther umkrystallisiert wird. Das entstandene 2-Phenyl-3-(p-äthoxyphenyl)-5,5-diallyl-thiazolidon-(4) schmilzt bei 156° (Sintern bei 146°).

Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 60° und 0,08 mm getrocknet.

3,923 mg Subst. gaben 10,46 mg CO₂ und 2,27 mg H₂O
 $C_{23}H_{25}O_2NS$ Ber. C 72,79 H 6,64%
 Gef. „ 72,76 „ 6,48%

2-Phenyl-3-p-nitrophenyl-thiazolidon-(4)

(II; R = C₆H₅, R' = p-C₆H₄-NO₂).

3 g p-Nitranilin in absolutem Methylenchlorid, 2,3 g Benzaldehyd und 2 g Thioglykolsäure werden einige Stunden mechanisch geschüttelt und vom nicht umgesetzten p-Nitranilin abfiltriert. Nach mehrtägigem Stehen bei -15° sind 4,5 g schöne, gelbe Nadeln auskrystallisiert. Sie werden in möglichst wenig absolutem Alkohol gelöst, die Lösung vorsichtig im Vakuum eingeeengt und mit etwas Äther oder Methanol versetzt. Beim Anreiben mit dem Glasstab erhält man das Thiazolidon in strohgelben Krystallen vom Smp. 82-83°.

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum (0,05 mm) bei 60° über P₂O₅ getrocknet.

3,69 mg Subst. gaben 0,308 cm³ N₂ (21°, 736 mm)
 2,10 mg Subst. gaben 1,700 mg BaSO₄
 $C_{15}H_{12}O_3N_2S$ Ber. N 9,33 S 10,68%
 Gef. „ 9,39 „ 11,12%

2-(p-Isopropyl-phenyl)-3-(p-äthoxyphenyl)-thiazolidon-(4)

(II; R = p-C₆H₄-CH(CH₃)₂, R' = p-C₆H₄-OC₂H₅)

Das zur Darstellung dieses Thiazolidons benötigte, bisher nicht beschriebene Cuminol-p-phenetidin wurde wie folgt erhalten. 5 g frisch im Vakuum destilliertes Cuminol werden mit 10 cm³ Alkohol verdünnt und mit 4,65 g frisch destilliertem p-Phenetidin in 10 cm³ Alkohol versetzt. Nach kurzem Stehen wird das Reaktionsgemisch fest. Nach Absaugen und Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man weiße Nadeln vom Smp. 70,5°.

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum (0,08 mm) bei 60° getrocknet.

4,160 mg Subst. gaben 12,31 mg CO₂ und 2,93 mg H₂O
 3,110 mg Subst. gaben 0,142 cm³ N₂ (25°, 740 mm)
 $C_{18}H_{21}ON$ Ber. C 80,86 H 7,92 N 5,24%
 Gef. „ 80,74 „ 7,88 „ 5,09%

6 g der so dargestellten Schiff'schen Base werden in 300 cm³ absolutem Äther gelöst und unter Erwärmen, mechanischem Rühren und zeitweisem Abdestillieren des Lösungsmittels (wie oben beschrieben) zu einer Lösung von 10 g Thioglykolsäure in 15 cm³ absolutem Äther getropft. Nach Neutralisation der ätherischen Lösung krystallisiert das Thiazolidon in schönen Nadelaggregaten aus. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol zeigt die Substanz den Smp. 108-109°. Ausbeute ca. 50% der Theorie.

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum (0,09 mm) bei 60° getrocknet.

4,266 mg Subst. gaben 10,93 mg CO₂ und 2,56 mg H₂O
 4,560 mg Subst. gaben 0,171 cm³ N₂ (19°, 736 mm)
 $C_{20}H_{23}O_2NS$ Ber. C 70,35 H 6,79 N 4,10%
 Gef. „ 69,92 „ 6,71 „ 4,24%

(Carboxymethylthiomethyl)-äthylamin (I; R = H, R' = C₂H₅).

3,26 g einer wässrigen, 38-proz. Lösung von Formaldehyd werden mit 4 g Thioglykolsäure in 10 cm³ destilliertem Wasser und 6,26 g einer wässrigen 33-proz. Äthylaminlösung versetzt und 2 Stunden kräftig geschüttelt. Die entstandene ölige Flüssigkeit wird im Vakuum auf die Hälfte ihres Volumens eingeeengt. Nach kurzem Stehen bei -15° fällt eine weiße Masse aus, die abgesaugt, mit wenig eisgekühltem Alkohol ausgewaschen und auf Ton gepresst wird. Nach Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol erhält man weisse Krystallflitter vom Smp. 119—121°. Die Verbindung löst sich in kalter Natriumhydrogencarbonatlösung langsam unter schwacher CO₂-Entwicklung, in heisser sehr gut unter starker CO₂-Entwicklung.

Zur Analyse wurde 4 Stunden im Vakuum (20 mm) bei 100° getrocknet.

4,789 mg Subst. gaben 7,03 mg CO₂ und 3,08 mg H₂O

3,400 mg Subst. gaben 0,282 cm³ N₂ (19°, 736 mm)

C₅H₁₁O₂NS Ber. C 40,25 H 7,43 N 9,37%

Gef. „ 40,06 „ 7,20 „ 9,39%

1-Carboxymethylthio-1-(p-äthoxyanilino)-äthan

(I; R = p-C₆H₄OC₂H₅, R' = CH₃).

0,2 g Äthyliden-bithioglykolsäure¹⁾ werden in 10 cm³ Äther gelöst und mit 0,6 g p-Phenetidin (frisch im Vakuum destilliert) versetzt. Es fällt sofort ein starker, weisser Niederschlag aus, der abgesaugt und mit eisgekühltem Äther und Alkohol gut ausgewaschen wird. Beim Umkrystallisieren aus 4 cm³ Alkohol-Äther (1:1) erhält man das Produkt in schönen Nadeln vom Smp. 76—78°.

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Vakuum (14 mm) bei 30° getrocknet.

3,761 mg Subst. gaben 7,77 mg CO₂ und 2,27 mg H₂O

3,842 mg Subst. verbrauchten 1,499 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₁₂H₁₇O₃NS Ber. C 56,45 H 6,70 S 12,56%

Gef. „ 56,38 „ 6,75 „ 12,51%

Überführung des N⁴-Carboxymethyl-thiomethyl-2-sulfathiazol (III) in das entsprechende Thiazolidon-(4)-Derivat (IV).

1 g der Verbindung III wurde im Hochvakuum (10⁻⁴ mm) innerhalb 12 Stunden auf 160° erwärmt, wobei die Substanz unverändert blieb. Beim sechsständigen Erwärmen auf 180° erhält man hingegen eine rötliche, glasig spröde Masse. Das Produkt zersetzt sich oberhalb 225°. Die Analyse zeigt, dass unter Wasserabspaltung 2-[p-(Thiazolidon-4-yl-3)-benzolsulfonamido]-thiazol (IV) entstanden ist.

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum (0,04 mm) bei 60° getrocknet.

5,031 mg Subst. gaben 7,90 mg CO₂ und 1,52 mg H₂O

3,37 mg Subst. gaben 0,374 cm³ N₂ (22°, 737 mm)

C₁₂H₁₁O₃N₃S₃ Ber. C 42,21 H 3,25 N 12,31%

Gef. „ 42,85 „ 3,38 „ 12,46%

Den gleichen Körper erhält man, wenn man die Verbindung III in Dioxan löst und eine halbe Stunde mit P₂O₅ auf dem Wasserbad kocht. Nach Erkalten und längerem Stehen fällt ein gelb-roter Niederschlag aus, der sich nach Waschen und Trocknen als identisch mit dem Thiazolidon (IV) erweist.

Die Analysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium der *Ciba* Aktiengesellschaft (Leitung Dr. *H. Gysel*).

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

¹⁾ *J. Bongartz*, B. **21**, 478 (1888).