

behandelte mit Kohle und brachte durch Zusatz von Äther zur Kristallisation: 4,5 g Nadeln vom Smp. 228—246°; das schwerlösliche Dihydrochlorid kristallisierte aus Methanol in Nadeln, die bei 228° zu schmelzen begannen und sich in Prismen vom Smp. 250—253° umwandelten. In der Literatur wird der Smp. 280° angegeben¹⁶⁾¹⁸⁾.

$C_9H_{13}N_3Cl_2$	Ber. C 46,17	H 5,60	N 17,95	HCl 31,14%
(234,13)	Gef. „ 46,25	„ 5,61	„ 17,93	„ 31,05%

Das gleiche Dihydrochlorid wurde durch Verseifen des 3-(β -Formylamino-äthyl)-benzimidazols (XXXI) mit 4-n. Salzsäure erhalten.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese des Piperazino-1',2':1,2-benzimidazol-Ringsystems beschrieben: a) durch Angliederung eines Piperazin-Ringes an Benzimidazol; b) durch Ringschluss eines geeignet substituierten Piperazins zum Benzimidazol-Derivat nach der Methode von *Saunders*²⁾.

Es wird die durch Natriummethylat bedingte Umlagerung der quaternären [Piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chloride VIII und X untersucht und die Konstitution der Umlagerungsprodukte diskutiert.

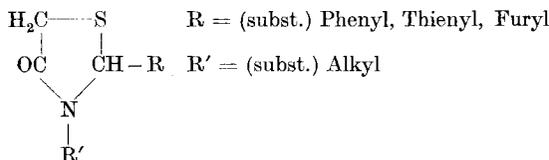
Forschungsinstitut der *Dr. A. Wander AG.*, Bern,
Leiter: PD. Dr. med. *G. Schönholzer*.

135. Zur Synthese von 4-Thiazolidonderivaten

von *W. Pacha* und *H. Erlenmeyer*.

(3. V. 56.)

Schon vor längerer Zeit wurde gefunden, dass einigen Derivaten des 4-Thiazolidons eine ausgeprägte biologische Wirkung zukommt. Verbindungen vom Typus



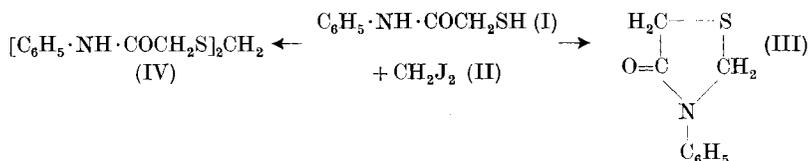
erwiesen sich als wirksam gegen elektrisch und durch Metrazol induzierte Konvulsionen¹⁾. Später wurde in den Laboratorien der *Chas. Pfizer & Co., Inc.* festgestellt, dass ein *Streptomyces*-Antibiotikum

¹⁾ *H. D. Troutman & L. M. Long*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3436 (1948).

das Ringsystem des 4-Thiazolidons enthält²⁾). Ester, Amide sowie Homologe dieses Antibiotikums erwiesen sich ebenfalls als wirksam.

Es erschien daher von Interesse, die Methoden zur Synthese solcher Verbindungen zu erweitern. *R. Andreasch*⁴⁾ gewann 4-Thiazolidone durch reduktive Entschwefelung von Rhodaninen mit Zink und Salzsäure. Vor einigen Jahren beschrieben wir eine Synthese ausgehend von Thioglykolsäure und *Schiff*'schen Basen⁵⁾. Umsatz von Thioglykolsäureamid mit Carbonylverbindungen führt ebenfalls zu 4-Thiazolidonderivaten³⁾.

Wie wir nun fanden, lassen sich Derivate des 4-Thiazolidons auch durch gleichzeitige N- und S-Alkylierung von Thioglykolsäureaniliden mit 1,1-Dihalogeniden nach der N-Alkylierungsmethode von *Pachter & Kloetzel*⁶⁾ unter Zusatz von Kaliumhydroxyd in Aceton gewinnen. Aus Thioglykolsäureanilid (I) und Methylenjodid (II) erhielten wir so 3-Phenyl-4-thiazolidon (III).



Versucht man diese Alkylierung nach üblichen Methoden⁷⁾ durchzuführen oder wählt man die Versuchsbedingungen bei der Acetonmethode ungünstig, so entsteht an Stelle des gewünschten Thiazolidons das Methylen-bis-thioglykolsäureanilid (IV). Über die bei der Variation der Acetonmethode erhaltenen Resultate gibt die Tabelle 1 Aufschluss.

Bei dem Versuch, in welchem wir nach der Acetonmethode, jedoch in konzentrierterer Lösung arbeiteten, liess sich 3-Phenyl-4-thiazolidon (III) neben einem Überschuss von Methylen-bis-thioglykolsäureanilid (IV) isolieren.

Mit Vorteil lässt sich diese Methode auch auf die Synthese von 2-Acyl-4-thiazolidonen anwenden, die mit Hilfe der bekannten bisherigen Verfahren nur schwierig zugänglich sind, da die Darstellung der als Ausgangsmaterialien benötigten α -Ketocarbonylverbindungen oft nicht einfach ist.

²⁾ *W. M. McLamore, W. D. Celmer, V. V. Bogert & F. C. Pennington, J. Amer. chem. Soc.* **74**, 2946 (1952).

³⁾ *F. C. Pennington, W. D. Celmer, W. M. McLamore, V. V. Bogert & I. A. Solomons, J. Amer. chem. Soc.* **75**, 109 (1953).

⁴⁾ *R. Andreasch, Mh. Chem.* **137**, 123 (1928).

⁵⁾ *H. Erlenmeyer & V. Oberlin, Helv.* **30**, 1329 (1947); vgl. auch *A. R. Surrey, J. Amer. chem. Soc.* **69**, 2911 (1947), sowie Fussnote 1.

⁶⁾ *I. J. Pachter & M. C. Kloetzel, J. Amer. chem. Soc.* **74**, 1321 (1952).

⁷⁾ *P. Hepp, Ber. deutsch. chem. Ges.* **10**, 327 (1877).

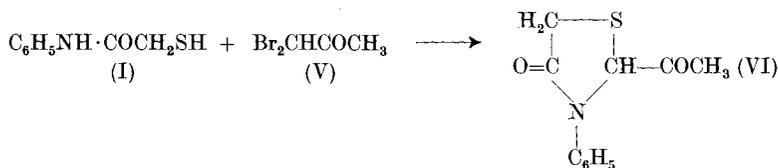
Tabelle 1.

Angesetzte Mengen (wenn nicht anders angegeben): 4 g KOH (bzw. 7,4 g BaO, bzw. 1,7 g Na-Äthylat), 2 g I und 2 cm³ II.

Vorgelegt	Zugetropft	Reakt.-Dauer	Temp.	Reakt.-Prod.
KOH+ II in 100 cm ³ Aceton	I in 30 cm ³ Aceton	45 Min.	60–70°	IV
KOH in 250 cm ³ Aceton	I+ II in 100 cm ³ Aceton	90 Min.	60°	III
KOH in 250 cm ³ Aceton	I+ II in 100 cm ³ Aceton	30 Min.	60°	III*)
KOH in 300 cm ³ Aceton	I+ II in 200 cm ³ Aceton	75 Min.	25°	IV
K ₂ CO ₃ *) in 250 cm ³ Aceton	I+ II in 100 cm ³ Aceton	90 Min.	60°	IV*)
BaO in 250 cm ³ Aceton	I+ II in 150 cm ³ Aceton	120 Min.	60°	IV
Na-Äthylat in 300 cm ³ Äthanol	I+ II in 100 cm ³ Äthanol	30 Min.	65°	IV
KOH in Aceton*)	I+ II in Aceton*)	60 Min.	60°	III+ IV*)

*) Vgl. exp. Teil.

So gewannen wir aus Thioglykolsäureanilid (I) durch Reaktion mit asymm. Dibromaceton (V)⁸⁾ das noch unbekannte 2-Acetyl-3-phenyl-4-thiazolidon (VI) vom Smp. 114–115°.

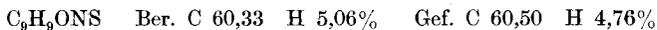


Experimenteller Teil.

Thioglykolsäureanilid (I) wurde in Anlehnung an die Vorschrift von *N. Hellström & T. Lauritzson*⁹⁾ durch 2½ständiges Erhitzen von Thioglykolsäure mit einem geringen Überschuss von Anilin auf 130° in Stickstoff-Atmosphäre dargestellt. Die beim Abkühlen erstarrte Reaktionsmasse wurde im Mörser mit starker Salzsäure (1:2) angefeuchtet, rasch abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf dem Wasserbad im Vakuum 4 Std. getrocknet. Smp. 107–110°.

Umsatz von Thioglykolsäureanilid mit Methylenjodid: a) 3-Phenyl-4-thiazolidon (III). Zur Aufschlammung von 4 g feinpulverisiertem Kaliumhydroxyd in 250 cm³ trockenem Aceton tropfte man bei 60° unter starkem Rühren eine Lösung von 2 g Thioglykolsäureanilid und 2 cm³ Methylenjodid in 100 cm³ Aceton. Um eine Oxydation des Thioglykolsäureanilids zu vermeiden, wurde die Luft im Tropftrichter durch Stickstoff ersetzt.

Nach Beendigung des Zutropfens wurde filtriert und das Aceton im Vakuum abdestilliert. Zur Trennung vom entstandenen Kaliumjodid wurde der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit Wasser versetzt und ausgeschüttelt. Die getrocknete organische Phase wurde im Vakuum eingedampft. Aus dem braunen, öligen Rückstand kristallisieren beim Stehen in der Kälte gelbe Kristalle vom Smp. 110–116°. Zur Reinigung wurde bei 100°/0,1 mm sublimiert. Farblose Kristalle vom Smp. 110–114°, Misch-Smp. mit authentischem Material⁴⁾ ebenso.



⁸⁾ *E. D. Hughes, H. B. Watson & E. D. Yates*, J. chem. Soc. **1931**, 3322.

⁹⁾ *N. Hellström & T. Lauritzson*, Ber. deutsch. chem. Ges. **69**, 2001 (1936).

b) Methylen-bis-thioglykolsäureanilid (IV). 2 g Thioglykolsäureanilid und 2 cm³ Methylenjodid in 100 cm³ trockenem Aceton liess man während 1 Std. zu 6,5 g geglähter Pottasche in 250 cm³ Aceton unter starkem Rühren bei 60° tropfen. Es wurde wiederum unter Stickstoff gearbeitet.

Nach Beendigung des Zutropfens wurde filtriert und das Aceton im Vakuum abdestilliert. Der in Chloroform aufgenommene Rückstand wurde mit Wasser versetzt und ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingengt: leicht gelb gefärbte Kristalle, die sich durch Umkristallisieren aus Äthanol reinigen lassen. Smp. 144—145°.

C ₁₇ H ₁₈ O ₂ N ₂ S ₂	Ber. C 58,93	H 5,24	N 8,09	S 18,51%
	Gef. „ 59,14	„ 5,08	„ 7,70	„ 18,55%

c) 3-Phenyl-4-thiazolidon (III) neben Methylen-bis-thioglykolsäureanilid (IV). Während 1 Std. wurden 5 g Thioglykolsäureanilid und 5 cm³ Methylenjodid in 150 cm³ Aceton zu 10 g Kaliumhydroxyd in 200 cm³ Aceton getropft. Es entstand dabei neben einem Überschuss von Methylen-bis-thioglykolsäureanilid (IV) auch 3-Phenyl-thiazolidon (III). Letzteres konnte durch Sublimation bei 100°/0,1 mm leicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

Umsatz von Thioglykolsäureanilid mit asym. Dibromaceton: DL-2-Acetyl-3-phenyl-4-thiazolidon (VI). 3 g Thioglykolsäureanilid (I) und 4 cm³ asym. Dibromaceton (V)⁸) wurden in je 150 cm³ trockenem Aceton gelöst und während 45 Min. bei 60—65° gleichzeitig zur Suspension von 6 g Kaliumhydroxyd in 250 cm³ Aceton getropft. Anschliessend wurde filtriert und das Aceton im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Aus dem braunen, öligen Rückstand erhält man durch Lösen in wenig Äthanol, Versetzen mit Wasser bis zur Trübung und Stehenlassen in der Kälte, rotbraune Kristalle. Aus Äthanol-Äther lange, farblose Nadeln vom Smp. 114—115°. Misch-Smp. mit Thioglykolsäureanilid (I) (Smp. 107—110°) 80—85°.

C ₁₁ H ₁₁ O ₂ NS	Ber. C 59,71	H 5,01	N 6,33%
	Gef. „ 59,97	„ 5,29	„ 6,62%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt (E. Thommen).

SUMMARY.

Derivatives of 4-thiazolidone are obtained by reaction of mercaptoacetanilide with 1,1-dihalogen compounds.

Anstalt für Anorganische Chemie der Universität Basel.