

- [7] E. OTT & K. KRÄMER, Ber. deutsch. chem. Ges. *68*, 1655 (1935); M. GUT & M. USCović, J. org. Chemistry *25*, 792 (1960).
- [8] J. DÉCOMBE & J. RABINOWITCH, Bull. Soc. chim. France [5] *6*, 1510 (1939).
- [9] D. A. DENTON, F. J. McQUILLIN & P. L. SIMPSON, Proc. chem. Soc. *1964*, 297; J. S. CAMPBELL & C. KEMBALL, Trans. Farad. Soc. *59*, 2583 (1963).
- [10] D. H. R. BARTON & C. H. ROBINSON, J. chem. Soc. *1954*, 3045; vgl. [12a], S. 317.
- [11] R. B. TURNER, J. Amer. chem. Soc. *74*, 2118 (1952); W. E. BACHMANN, A. ROSS, A. S. DREIDING & P. A. S. SMITH, J. org. Chemistry *19*, 222 (1954); A. ROSS, P. A. SMITH & A. S. DREIDING, *ibid.* *20*, 905 (1955); M. S. NEWMAN, «Steric Effects in Organic Chemistry», John WILEY & Sons, New York 1956, S. 30/31; R. E. PINCOCK, E. GRIGAT & P. D. BARTLETT, J. Amer. chem. Soc. *81*, 6332 (1959).
- [12] a) E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL & G. A. MORRISON, «Conformational Analysis», Interscience Publ., New York 1965, S. 436; b) D. N. JONES & D. E. KIME, Proc. chem. Soc. *1964*, 334.
- [13] D. H. R. BARTON, J. E. PAGE & C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. *1956*, 331.
- [14] a) E. ARRETZ, E. FRAINNET, M.-T. FOREL, J. DÉDIER & E. RADUCANU, Bull. Soc. chim. France *1966*, 772; vgl. b) J. E. GLASS, JR., Thesis Purdue University 1964.
- [15] M. GEISEL, Dissertation, Universität Basel, in Vorbereitung.
- [16] II. Teil: R. A. WOHL, Helv. *49*, 2162 (1966).
- [17] H. ADKINS & H. R. BILLICA, J. Amer. chem. Soc. *70*, 695 (1948); «Organic Syntheses», Coll. Vol. 3, John Wiley & Sons, New York 1955, S. 176, Note 1.
- [18] a) B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. *70*, 2617 (1948); b) F. E. KING & H. BOOTH, J. chem. Soc. *1954*, 3798.
- [19] O. SCHNIDER & J. HELLERBACH, Helv. *33*, 1437 (1950).
- [20] O. SCHNIDER & J. HELLERBACH, Helv. *34*, 2218 (1951).
- [21] H. AEBLI, C. A. GROB & E. SCHUMACHER, Helv. *41*, 774 (1958).
- [22] M. BERENSTEIN, A. GEORG & E. BRINER, Helv. *29*, 258 (1946); J. H. BREWSTER & C. J. CIOTTI, JR., J. Amer. chem. Soc. *77*, 6214 (1955).
- [23] D. H. R. BARTON & R. MILLER, J. Amer. chem. Soc. *72*, 370 (1950).
- [24] J. MAUTHNER & W. SUIDA, Mh. Chem. *15*, 85 (1894).

## 282. Synthese und Abbau von 1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinon und Derivaten

von M. Wilhelm, F.-H. Marquardt, Kd. Meier und P. Schmidt

(20. IX. 66)

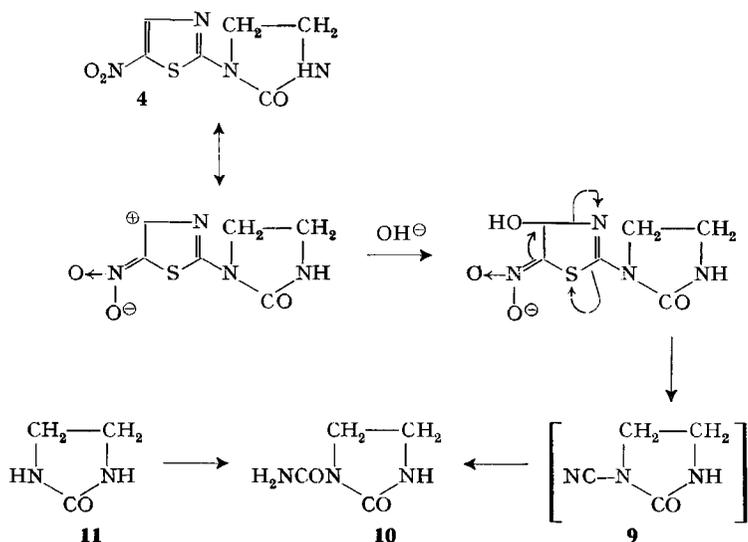
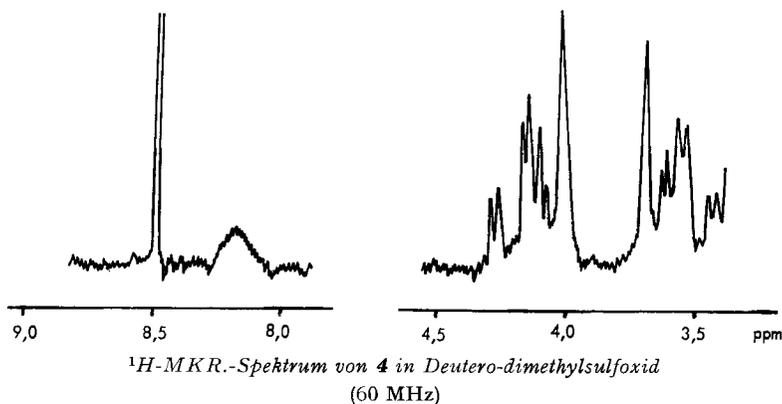
Unter den Chemotherapeutika zur Behandlung von bakteriellen und parasitären Erkrankungen kommt den Derivaten der durch Nitrogruppen substituierten Heterocyclen eine wachsende Bedeutung zu. Seit die antibakterielle Wirkung des 5-Nitrofurfural-semicarbazons erkannt wurde, sind mehrere Derivate des Nitrofurans in die ärztliche Praxis eingeführt worden; Nitroimidazole finden Verwendung als Trichomonacide, und 5-Nitrothiazol ist Bestandteil von Präparaten mit Wirkung gegen Protozoen.

Im folgenden wird über die Synthese einiger Derivate des 5-Nitrothiazols berichtet, die neuartige chemotherapeutische Eigenschaften aufweisen [1].

Die Kondensation von 2-Amino-5-nitro-thiazol (1) mit (2-Chloräthyl)-isocyanat (2) führt zu N-(5-Nitro-2-thiazolyl)-N'-(2-chloräthyl)-harnstoff (3). Beim Kochen in



deten 2-Imidazolidinon-1-carbonitrils (**9**) entsteht. Die Struktur von **10** konnte eindeutig gesichert werden durch Identifikation mit dem aus Äthylenharnstoff (**11**) nach JANKIEWICZ-WASOWSKA [4] hergestellten 2-Imidazolidinon-1-carboxamid.

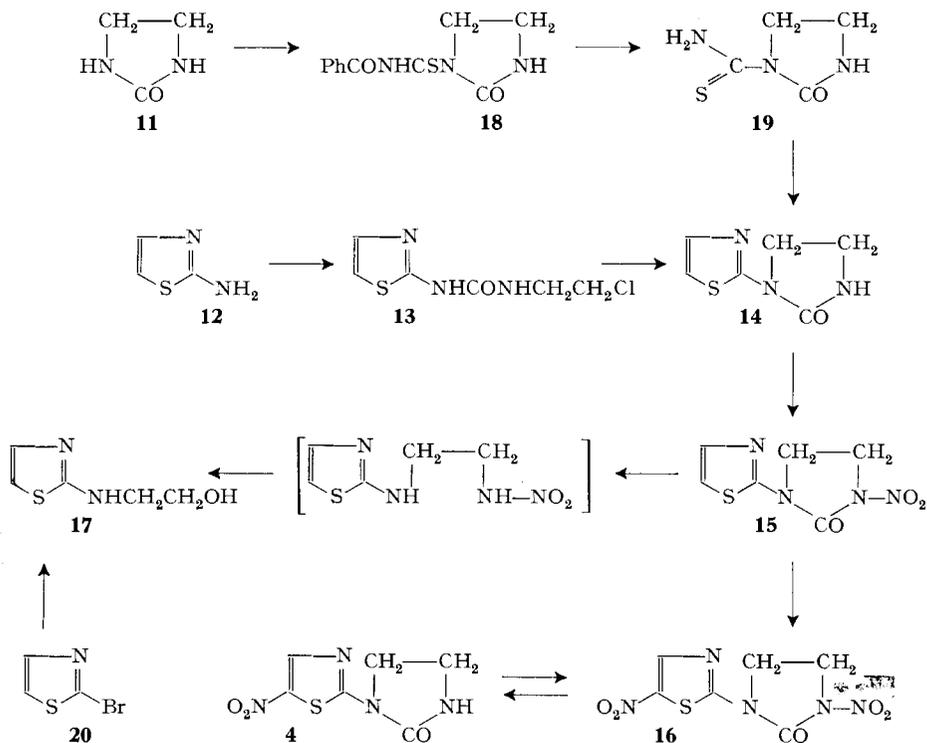


Der saure Abbau des Imidazolidinon-Ringes liess sich am Beispiel des 1-(2-Thiazolyl)-3-nitro-2-imidazolidinons (**15**) demonstrieren: In analoger Weise wie **1** kondensierte sich 2-Aminothiazol (**12**) mit (2-Chloräthyl)-isocyanat zum N-(2-Thiazolyl)-N'-(2-chloräthyl)-harnstoff (**13**), der unter alkalischen Bedingungen in das Imidazolidinon **14** überging. Durch Nitrierung mit einem Mol-Äq. Salpetersäure bei niedriger Temperatur in konzentrierter Schwefelsäure wurde ein Mononitro-Derivat von **14** erhalten, das sich von **4** unterschied, und dem wir die Struktur eines N-Nitro-imidazolidinons **15** zuschreiben. Unter kräftigeren Nitrierungsbedingungen liess sich in **15** eine zweite Nitrogruppe einführen. Die so erhaltene Verbindung war identisch mit der durch Umsetzung von **4** mit Salpetersäure erhaltenen Dinitroverbindung **16**, die durch Hydrolyse in Schwefelsäure wieder in **4** zurückgeführt werden konnte.

Das N-Nitro-imidazolidinon **15** wurde durch Behandlung mit verdünnter Säure aufgespalten, wobei sich 2-(2-Thiazolylamino)-äthanol (**17**) isolieren liess. Dieses Abbauprodukt konnte mit dem aus 2-Bromthiazol (**20**) und Äthanolamin hergestellten Aminoalkohol identifiziert werden. Wir vermuten, der Abbau von **15** zum Aminoalkohol **17** führe über ein N-Nitro-äthylendiamin.

Die saure Spaltung von 1-(2-Thiazolyl)-3-nitro-2-imidazolidinon (**15**) zum Thiazolylamino-äthanol **17** sowie der alkalische Abbau des Dehydrochlorierungsproduktes von **3** zu 2-Imidazolidinon-1-carboxamid (**10**) schliessen die in Betracht kommenden Strukturen **5**, **6** und **7** aus. Eine weitere Stütze für Struktur **4** lieferte schliesslich die Synthese ausgehend von Äthylharnstoff (**11**). Dieser kondensierte sich bei erhöhter Temperatur mit Benzoylisothiocyanat zu dem Benzoylthioharnstoff **18**. Durch kurze alkalische Hydrolyse liess sich die Benzoylgruppe leicht abspalten, wobei in guter Ausbeute 2-Imidazolidinon-1-thiocarboxamid (**19**) entstand. Die anschliessende Umsetzung mit Chloracetaldehyd führte zu dem Thiazolyl-imidazolidinon **14**, das wie vorangehend beschrieben durch Nitrierung in **4** übergeführt werden kann.

Die an den Kohlenstoffatomen des Thiazol- oder Imidazol-Ringes durch Alkyl- oder Aryl-Gruppen substituierten Derivate des 1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinons (Tabelle 2) wurden in analoger Weise wie **4** aufgebaut durch Kondensation der



4-Alkyl- bzw. 4-Aryl-5-nitro-2-amino-thiazole mit den entsprechenden (2-Chloralkyl)-isocyanaten zum substituierten (2-Chloräthyl)-harnstoff (Tabelle 1) und durch anschliessende Abspaltung von Chlorwasserstoff. Nach dem gleichen Prinzip liess sich

Tabelle 1. *Substituierte N-(5-Nitro-2-thiazolyl)-N'-(2-chloräthyl)-harnstoffe*



| Nr. | R               | R'              | R''             | Smp.     | Bruttoformel  | Ber.<br>C | H    | Gef.<br>C | H    |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|----------|---|-----------|------|-----------|------|
| 3   | H               | H               | H               | 135-140° | C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ClS (250,54)  | 28,75     | 2,81 | 28,88     | 3,05 |
| 29  | CH <sub>3</sub> | H               | H               | 170-174° | C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ClS (264,57)  | 31,76     | 3,43 | 32,02     | 3,81 |
| 30  | H               | H               | CH <sub>3</sub> | 170-179° | C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ClS (264,57)  | 31,76     | 3,43 | 32,20     | 3,58 |
| 31  | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 156-161° | C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ClS (278,64) | 34,47     | 3,98 | 35,14     | 4,64 |

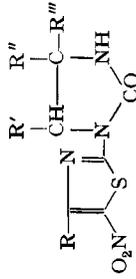


Tabelle 2. *Substituierte 1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolinone*

| Nr. | R                             | R'              | R''             | R'''            | Smp.     | Bruttoformel  | Ber.<br>C % | H %  | Gef.<br>C % | H %  |
|-----|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|---|-------------|------|-------------|------|
| 4   | H                             | H               | H               | H               | 261-264° | C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S (214,2)   | 33,64       | 2,82 | 33,87       | 2,93 |
| 32  | CH <sub>3</sub>               | H               | H               | H               | 248-250° | C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S (228,17)  | 36,84       | 3,53 | 37,10       | 3,72 |
| 33  | H                             | CH <sub>3</sub> | H               | H               | 237-238° | C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S (228,17)  | 36,84       | 3,53 | 37,00       | 3,51 |
| 34  | H                             | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | 242-243° | C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S (242,19) | 39,66       | 4,16 | 39,86       | 4,18 |
| 35  | H                             | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 221-224° | C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S (242,19) | 39,66       | 4,16 | 39,32       | 4,23 |
| 36  | <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph | H               | H               | H               | 293-295° | C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S (335,23) | 42,99       | 2,71 | 43,03       | 2,75 |

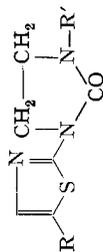
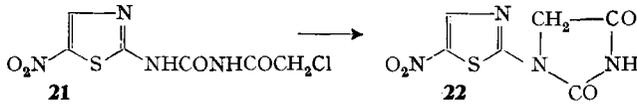


Tabelle 3. 3-Substituierte 1-(2-Thiazolyl)-2-imidazolidone

| Nr. | R               | R'   | Smp.     | Bruttoformel  | Ber.<br>C % | H %  | Gef.<br>C % | H %  |
|-----|-----------------|--|----------|---|-------------|------|-------------|------|
| 14  | H               | H  | 208–211° | C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> ON <sub>3</sub> S (169,14)                  | 42,59       | 4,17 | 42,46       | 4,19 |
| 23  | H               | CH <sub>3</sub>  | 128–130° | C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>3</sub> S (183,17)                  | 45,91       | 4,93 | 46,06       | 4,95 |
| 24  | NO <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>  | 239–241° | C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S (228,17)    | 36,84       | 3,53 | 37,11       | 3,62 |
| 25a | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> |          | C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>4</sub> S (268,31)                | 53,70       | 7,51 | 54,01       | 7,82 |
| 25b | NO <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | 140–142° | C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S (313,31)  | 46,00       | 6,11 | 45,94       | 6,17 |
| 26  | NO <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> OH   | 195–198° | C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S (244,17)    | 34,43       | 3,30 | 34,79       | 3,48 |
| 27  | NO <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , HCl                         | 278–280° | C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> ClS (307,68) | 35,18       | 4,55 | 35,01       | 4,82 |
| 28  | NO <sub>2</sub> | COCH <sub>3</sub>  | 164–168° | C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S (256,18)    | 37,50       | 3,15 | 37,51       | 3,27 |

unter Verwendung von Chloracyl-isocyanat anstelle des (2-Chloräthyl)-isocyanates das (5-Nitro-2-thiazolyl)-hydantoin (**22**) synthetisieren.



Am Stickstoff des Imidazolringes alkylierte Derivate von **4** stellten wir ausgehend vom 1-(2-Thiazolyl)-2-imidazolidinon (**14**) her (Tab. 3). Dieses wurde in Gegenwart von Natriumhydrid zu **23** alkyliert und anschliessend nitriert zum Nitrothiazol-Derivat **24**. Auf gleiche Weise war die Herstellung des in Wasser löslichen Hydrochlorides von **25b** möglich.

Die Hydroxymethyl-Verbindung **26** stellten wir her durch Kondensation von **4** mit Formaldehyd. Eine analoge Kondensation mit Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid führte zu 1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-3-dimethylaminomethyl-2-imidazolidinon-hydrochlorid (**27-HCl**).

Unter den Bedingungen elektrophiler Reaktionen erfährt das Imidazolidinon **4** Substitution in Stellung 3. Die Reaktion mit Nitriersäure zu dem N-Nitroimidazolidinon **15** wurde bereits erwähnt und ist zum Strukturbeweis beigezogen worden. Mit Säureanhydriden im Dimethylformamid erhielten wir in guter Ausbeute die 3-Acylimidazolidinone **28**.

Unter den vorangehend beschriebenen Derivaten des 5-Nitrothiazols besitzen verschiedene Präparate schistosomicide Eigenschaften [5]. Die Verbindung **4**<sup>1)</sup> wurde klinisch geprüft und wird zur Therapie der Bilharziose verwendet.

### Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem Schmelzpunkt-Apparat nach TORTOLI bestimmt und sind unkorrigiert. Die Verbrennungsanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. PADOWETZ) durchgeführt. Den Herren Dr. ZÜRCHER und Dr. STUBER verdanken wir die Aufnahme der IR.- und <sup>1</sup>H-MKR.-Spektren.

Die ausgewählten Experimentalbeispiele gelten für alle analogen Substanzen.

**2-Amino-5-nitro-thiazol(1)** [6]. Zu 347,0 g einer 39,3-proz. Lösung von 2-Aminothiazol-hydrochlorid<sup>2)</sup> in Wasser tropfte man unter Rühren 91,0 g 73-proz. Salpetersäure, wobei durch Kühlung die Temperatur auf 10° gehalten wurde. Man kühlte nach beendeter Reaktion auf 0° ab und filtrierte das ausgeschiedene salpetersaure Salz des 2-Aminothiazols ab. Dieses trug man portionsweise in 300 ml konzentrierte Schwefelsäure ein, wobei durch Kühlung die Temperatur bei 10° gehalten wurde. Nach 3-stdg. Rühren bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch ausgetragen auf eine Mischung von 500 g Eis, 500 g Wasser und 8 g Sulfaminsäure. Die fahlgelbe Lösung wurde mit 14,0 g Tierkohle versetzt und dann filtriert. Durch Zugabe von Ammoniak zum Filtrat wurde in guter Ausbeute **1** ausgefällt. Smp. nach Trocknung bei 12 Torr: 200–202°. (Lit. [7]: Smp. 203°.)

**N-(2-Chloräthyl)-N'-(5-Nitro-2-thiazolyl)-harnstoff (3)**. Eine Lösung von 25,0 g 2-Amino-5-nitro-thiazol und 50,0 g (2-Chloräthyl)-isocyanat in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde in einem Autoklaven 16 Std. auf 90° erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum abgedampft. Den kristallinen Rückstand wusch man mit warmem Diisopropyläther gut aus und kristallisierte aus Chloroform-Petroläther um; 23,4 g vom Smp. 135–140°.

**1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinon (4)**. – a) Aus **N-(5-Nitro-2-thiazolyl)-N'-(2-chloräthyl)-harnstoff (3)**: 10,0 g **3** wurden unter Rühren 10 Std. in 200 ml Wasser auf 90° erwärmt. Nach

<sup>1)</sup> Handelsbezeichnung: *Ambilhar*®.

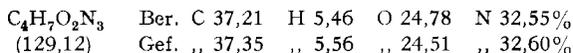
<sup>2)</sup> Hersteller CIBA CHEMICALS LTD., Pyewipe, Grimsby, Lincs, GB.

Abkühlen auf Zimmertemperatur filtrierte man den ausgeschiedenen Niederschlag ab und kristallisierte aus Dimethylformamid-Methanol um: 5,7 g; Smp. 261–263°.

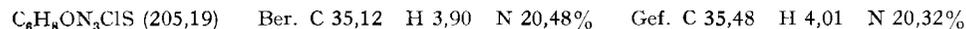


b) Aus 1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-3-nitro-2-imidazolidinon (**16**): Eine Suspension von 13,0 g **16** in 150 ml 48-proz. Schwefelsäure wurde unter Rühren so lange gekocht, bis alles gelöst war. Hierauf kühlte man auf Zimmertemperatur ab und fügte 500 ml Wasser zu. Es fiel ein gelber Niederschlag aus, den man nach einer Stunde filtrierte und mit Wasser nachspülte: 7,6 g; Smp. 260–261°, Misch-Smp. mit dem nach a) hergestellten Produkt ohne Depression; die IR.-Spektren beider Produkte waren identisch.

2-Imidazolidinon-1-carboxamid (**10**). 42,8 g 1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinon wurden bei 40–50° in 300 ml 2N Natronlauge eingetragen und 15 Min. gerührt, wobei eine orangefarbene Lösung entstand. Dann kühlte man auf 20° ab und gab langsam 150 ml 5N Salzsäure dazu. Den ausgefallenen harzigen Niederschlag filtrierte man ab und dampfte das Filtrat im Vakuum auf ca. 300 ml ein. Diese Lösung wurde 12 Std. kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde eingedampft, und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 4,2 g; Smp. 197–199° (Lit. [4]: 197–198°).

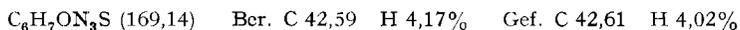


N-(2-Thiazolyl)-N'-(2-chloräthyl)-harnstoff (**13**). Zu einer Suspension von 15,0 g 2-Amino-thiazol in 200 ml siedendem Äther wurden unter Rühren 16,0 g (2-Chloräthyl)-isocyanat getropft. Nach 2 Std. filtrierte man den ausgeschiedenen Niederschlag ab und kristallisierte ihn aus Methanol um. Smp. 142–143°, Ausbeute 18,5 g.

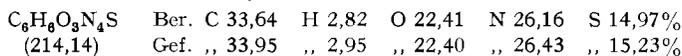


1-(2-Thiazolyl)-2-imidazolidinon (**14**). – a) Aus N-(2-Thiazolyl)-N'-(2-chloräthyl)-harnstoff (**13**): 16,5 g **13** wurden in 300 ml Wasser 4 Std. unter Rühren gekocht. Es fiel ein Niederschlag aus, den man aus Dimethylformamid umkristallisierte: Smp. 208–211°, Ausbeute 4,4 g.

b) Aus 2-Imidazolidinon-1-thiocarboxamid (**19**): Zu einer Lösung von 1,5 g **19** in 15 ml Dimethylformamid gab man 3,0 g einer 30-proz. Lösung von Chloracetaldehyd in Wasser und erhitzte die Mischung 90 Min. unter Rühren auf 120°. Die Lösung wurde hierauf im Wasserstrahlvakuum abgedampft. Den Rückstand versetzte man mit 50 ml 1N Salzsäure und filtrierte das Ungelöste ab. Das Filtrat wurde durch Zugabe von 5N Natronlauge alkalisch gestellt. Durch Extraktion mit 150 ml Methylenchlorid wurde nach dem Eindampfen des Lösungsmittels ein kristalliner Rückstand erhalten, der, aus Dimethylformamid umkristallisiert, 750 mg vom Smp. 211–213° ergab. Das IR.-Absorptionsspektrum war mit demjenigen des nach a) hergestellten Produktes identisch.



1-(2-Thiazolyl)-3-nitro-2-imidazolidinon (**15**). Eine bei 60–70° hergestellte Lösung von 34,0 g 1-(2-Thiazolyl)-2-imidazolidinon in 160 ml konzentrierter Schwefelsäure wurde bei –10° unter Rühren innerhalb von 30 Min. tropfenweise mit 15,2 ml 63-proz. Salpetersäure versetzt. Nach einstündiger Nachreaktion bei Raumtemperatur wurde das Gemisch in 1 kg Eis eingerührt; der ausgefallene Niederschlag wurde nach 1 Std. abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Smp. 224–225° (Zers.), Ausbeute 42,8 g.



1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-3-nitro-2-imidazolidinon (**16**). – a) Aus 1-(2-Thiazolyl)-3-nitro-2-imidazolidinon (**15**). Zu einer Lösung von 42,8 g **15** in 200 ml konzentrierter Schwefelsäure tropfte man unter Rühren bei –10° innerhalb von 30 Min. 15,2 ml 63-proz. Salpetersäure. Nach 1 Std. wurde das Reaktionsgemisch auf 1 kg Eis ausgetragen. Es fiel ein gelber Niederschlag aus, der abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen wurde: 47,2 g, Smp. nach Umkristallisation aus Dimethylformamid 238–240°.

b) Aus 1-(2-Thiazolyl)-2-imidazolidinon (**14**). 34,0 g **14** wurden bei 60–70° in 160 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Anschliessend kühlte man auf –10° ab und tropfte innerhalb von 30 Minuten 19,3 ml 96-proz. Salpetersäure zu. Nach 1 Std. Stehen bei Zimmertemp. wurde auf

1 kg Eis gegossen. Es fiel ein Niederschlag aus, den man filtrierte und mit Wasser neutral wusch: 31,8 g; nach Umkristallisation aus Methylcellosolv Smp. 240–241°.

$C_6H_5O_5N_5S$  Ber. C 27,80 H 1,94 O 30,86 N 27,02 S 12,37%  
(259,14) Gef. „ 28,05 „ 1,99 „ 30,70 „ 27,33 „ 12,32%

c) *Aus 1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinon (4)*. In eine Lösung von 66,2 g **4** in 120 ml konz. Schwefelsäure wurden bei –8° unter Rühren 13,4 ml 96-proz. Salpetersäure zugetropft. Nach 1 Std. Rühren bei Zimmertemperatur wurde auf 1,4 kg Eis gegossen. Den ausgefallenen Niederschlag filtrierte man ab und wusch mit Wasser nach bis zur neutralen Reaktion. Ausbeute 79,2 g, Smp. 236–237°, keine Depression mit den nach a) und b) hergestellten Präparaten.

*2-(2-Thiazolylamino)-äthanol (17)*. – a) *Aus 1-(2-Thiazolyl)-3-nitro-2-imidazolidinon (15)*. 10,7 g **15** wurden in 200 ml 2N Schwefelsäure unter gutem Rühren 5 Std. auf 100–104° erwärmt. Hierauf kühlte man auf Raumtemperatur ab und gab 52 ml gesättigte Kaliumcarbonat-Lösung zu. Das ausgeschiedene Kaliumsulfat filtrierte man ab und extrahierte hierauf das Filtrat kontinuierlich mit Chloroform. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels verblieb ein fester Rückstand, der aus Isopropanol 4,7 g **17** vom Smp. 88–89° ergab.

$C_6H_8ON_2S$  Ber. C 41,65 H 5,59 N 19,43 S 22,24%  
(144,13) Gef. „ 41,84 „ 5,66 „ 19,65 „ 21,93%

Das aus Methanol umkristallisierte *Pikrat von 17* schmilzt bei 167–168°.

$C_{11}H_{11}O_8N_5S$  Ber. C 35,39 H 2,97 N 18,76 S 8,59%  
(373,24) Gef. „ 35,06 „ 2,95 „ 18,98 „ 8,41%

b) *Aus 2-Bromthiazol (20)*: 10,0 g 2-Bromthiazol wurden mit 10,0 g Äthanolamin in 50 ml *n*-Butanol 5 Std. in Gegenwart von 10,0 g wasserfreier Soda zum Sieden erhitzt. Anschliessend filtrierte man den festen Anteil ab. Das Filtrat wurde zuerst bei 2 Torr dann im Hochvakuum destilliert. Bei 130°/0,5 Torr wurden 350 mg einer kristallinen Fraktion erhalten, die nochmals sublimiert wurde: Smp. 87–89°.

$C_6H_8ON_2S$  (144,20) Ber. C 41,65 H 5,59% Gef. C 41,42 H 5,71%

*N-Benzoyl-2-imidazolidinon-1-thiocarboxamid (18)*. Eine Lösung von 9,0 g Äthylenharnstoff und 16,0 g Benzoylisothiocyanat in 100 ml Dimethylformamid wurde 4 Std. auf 90° erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Smp. 210–211°, Ausbeute 8,5 g.

$C_{11}H_{11}O_2N_3S$  (249,22) Ber. C 53,00 H 4,45% Gef. C 52,82 H 4,46%

*2-Imidazolidinon-1-thiocarboxamid (19)*. 6,6 g *N*-Benzoyl-2-imidazolidinon-1-thiocarboxamid wurden während 10 Min. mit 27 ml 1N Natronlauge gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und sublimiert. Smp. 203–206°, Ausbeute 2,4 g.

$C_4H_7ON_3S$  (145,12) Ber. N 28,94% Gef. N 28,91%

*N-(5-Nitro-2-thiazolyl)-N'-chloracetyl-harnstoff (21)*. Zu einer Lösung von 13,0 g 2-Amino-5-nitro-thiazol in 75 ml absolutem Tetrahydrofuran gab man 10,0 g Chloracetyl-isocyanat und erwärmte 1 Std. auf 50°. Hierauf wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit 400 ml Wasser versetzt. Es fiel ein Niederschlag aus, den man aus Methanol umkristallisierte. Smp. 220–222°, Ausbeute 9,2 g.

$C_6H_5O_4N_4ClS$  (264,75) Ber. C 27,23 H 1,90% Gef. C 27,56 H 1,95%

*1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2,4-dioxo-imidazolidin (22)*. 13,0 g *N*-(5-Nitro-2-thiazolyl)-*N'*-chloracetyl-harnstoff wurden in einer Lösung von 5,0 g Natriumacetat in 200 ml Wasser 3 Std. auf 90° erwärmt. Der nach dem Abkühlen ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht und aus Dimethylformamid-Wasser umkristallisiert. Smp. 249–253°, Ausbeute 3,5 g.

$C_6H_4O_4N_4S$  (228,12) Ber. C 31,58 H 1,77% Gef. C 31,79 H 1,62%

*1-(2-Thiazolyl)-3-methyl-2-imidazolidinon (23)*. 10,0 g 1-(2-Thiazolyl)-2-imidazolidinon und 1,4 g Natriumhydrid wurden unter Rühren in 100 ml Toluol 1 Std. auf 80° erhitzt. Anschliessend wurden 8,0 g Dimethylsulfat zugetropft und weitere 4 Std. bei 80° gerührt. Man kühlte auf Zimmertemperatur ab und gab 10 ml Methanol zu. Hierauf wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der feste Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Smp. 128–130°, Ausbeute 4,2 g.

1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-3-methyl-2-imidazolidinon (**24**). Zu einer Lösung von 4,0 g 1-(2-Thiazolyl)-3-methyl-2-imidazolidinon in 20 ml konz. Schwefelsäure gab man unter Rühren bei 10° 1,5 g rauchende Salpetersäure. Nach 2 Std. wurde auf Eis gegossen. Es fiel ein Niederschlag aus, den man abfiltrierte und aus Dimethylformamid-Methanol umkristallisierte. Smp. 239–241°, Ausbeute 2,4 g.

1-(2-Thiazolyl)-3-diäthylaminoäthyl-2-imidazolidinon (**25a**). Zu einer Suspension von 2,3 g Natriumhydrid in 200 ml Toluol gab man 17,0 g 1-(2-Thiazolyl)-2-imidazolidinon und erwärmte 2 Std. unter Rühren auf 90°. Hierauf liess man 15,0 g Diäthylamino-äthylchlorid zutropfen und rührte nochmals 4 Std. bei 90°. Man kühlte auf Zimmertemperatur ab, gab 10 ml Methanol zu und dampfte das Gemisch im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand wurde in 200 ml 2*N* Essigsäure gelöst und mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase stellte man durch Zugabe von Natronlauge alkalisch. Es schied sich ein Öl aus, das mit Äther extrahiert wurde. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels verblieb ein Öl, das bei 163–165°/0,12 Torr destillierte. Ausbeute 16,2 g.

1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-3-diäthylaminoäthyl-2-imidazolidinon (**25b**). Zu einer Lösung von 10,0 g 1-(2-Thiazolyl)-3-diäthylaminoäthyl-2-imidazolidinon in 75 ml konzentrierter Schwefelsäure wurden bei 20° 30 ml 63-proz. Salpetersäure getropft. Nach 12-stdg. Rühren bei Zimmertemperatur wurde auf Eis gegossen und durch Zugabe von Ammoniak neutralisiert. Es fiel ein Niederschlag aus, den man aus Äthanol umkristallisierte: 9,0 g vom Smp. 140–142°.

Das Hydrochlorid vom **25b** schmilzt bei 202–203°.



1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-3-hydroxymethyl-2-imidazolidinon (**26**). 10,0 g 1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinon wurden in 40 ml Dimethylformamid nach Zugabe von 50 ml Formalin und 0,5 g Benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxid 1 Std. auf 80° erwärmt. Hierauf wurden 300 ml Wasser zugegeben. Es fiel ein Niederschlag von **26** aus, den man abfiltrierte und aus Methanol umkristallisierte. Smp. 195–198°, Ausbeute 7,5 g.

1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-3-dimethylaminomethyl-2-imidazolidinon-hydrochlorid (**27**). 10,0 g 1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinon, 1,4 g Paraformaldehyd und 3,8 g Dimethylamin-hydrochlorid wurden in 100 ml Dimethylformamid 4 Std. auf 120° erhitzt. Beim Abkühlen schied sich **27** als gelber Niederschlag ab, den man aus Wasser unter Zusatz von wenig Salzsäure umkristallisierte. Smp. 278–280°, Ausbeute 10,2 g.

1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-3-acetyl-2-imidazolidinon (**28**). 10,0 g 1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinon wurden mit 50 ml Acetanhydrid zum Sieden erhitzt. Nach 4 Std. kühlte man ab und filtrierte den ausgeschiedenen Niederschlag ab. Es wurde aus Dimethylformamid-Methanol umkristallisiert. Smp. 164–168°.

#### SUMMARY

1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone is synthesized from 2-amino-5-nitrothiazole and 2-chloroethyl-isocyanate. The structure of this new potent schistosomicide is established by acid and alkaline degradation as well as by synthesis starting from 2-imidazolidinone. A number of derivatives of 1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone are reported.

Laboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. R. LAMBERT, M. WILHELM, H. STRIEBEL, F. KRADOLFER & P. SCHMIDT, *Experientia* **20**, 452 (1964).
- [2] F. L. SCOTT, R. E. GLICK & S. WINSTEIN, *Experientia* **13**, 183 (1957).
- [3] A. O. ILVESPÄÄ, unveröffentlichte Arbeit.
- [4] J. JANKIEWIECZ-WASOWSKA, *Roczn. Chem.* **34**, 85 (1960).
- [5] M. WILHELM & P. SCHMIDT, *Acta tropica*, *Suppl.* **9**, 3 (1966).
- [6] Persönliche Mitteilung von Dr. J. D. JENNISON & Mr. L. BRADFORD, CIBA CHEMICALS LTD., Pyewipe, Grimsby, GB.
- [7] K. GANAPATHI & A. VENKATARAMAN, *Proc. Indian Akad. Sci.* **22A**, 343 (1945).