

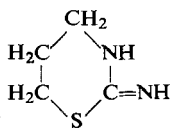
## ALFONS SCHÖBERL und GÜNTER HANSEN

### Eine neue Synthese von 2-Imino-thiazolidin

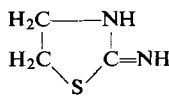
Aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover  
(Eingegangen am 26. März 1958)

$\beta$ -Brom-äthylamin-hydrobromid setzt sich mit Thioharnstoff zum *S*-[ $\beta$ -Amino-äthyl]-isothioharnstoff-dihydrobromid um. Dieses Salz cyclisiert sich beim Erhitzen praktisch quantitativ zum 2-Imino-thiazolidin-hydrobromid (II).

Zur Vermehrung unserer Kenntnisse über das erstmals von uns aufgefundene und in seinem grundsätzlichen Verhalten charakterisierte 2-Imino-pentthiazolidin (I)<sup>1,2)</sup> wurde unter anderem auch nach einer neuen Synthesemöglichkeit gesucht. Vor allem sollte die Bildungstendenz dieses mit 1,3-ständigen N- und S-Atomen ausgestatteten Sechsrings noch näher studiert werden.



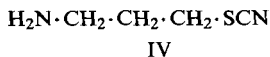
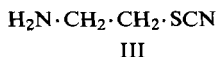
I



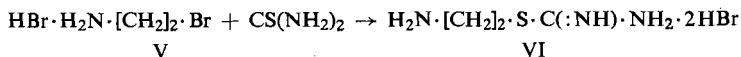
II

Da es sich deutlich gezeigt hatte<sup>1)</sup>, daß der analog aufgebaute fünfgliedrige Heterocyclus, das 2-Imino-thiazolidin (II), stabiler ist und sich wesentlich leichter bildet, wurden zunächst entsprechende Untersuchungen an diesem Ringsystem unternommen. Das 2-Imino-thiazolidin (II) wurde vor langer Zeit von S. GABRIEL<sup>3)</sup> bei der Umsetzung von  $\beta$ -Brom-äthylamin (V) mit Kaliumrhodanid aufgefunden. Das dabei primär entstehende  $\beta$ -Rhodan-äthylamin (III) kann nicht gefaßt werden, da es sich sogleich zum Fünfring II cyclisiert.

Ganz analog, wenn auch ungleich langsamer verlaufend, war unsere Synthese des homologen Sechsringes I, da auch Rhodan- und Aminogruppen in  $\gamma$ -Stellung zueinander (vgl. IV) noch günstige Voraussetzungen für die Cyclisierung schufen.



$\beta$ -Brom-äthylamin (V) läßt sich glatt mit Thioharnstoff zum *S*-[ $\beta$ -Amino-äthyl]-isothioharnstoff (VI) umsetzen.



<sup>1)</sup> A. SCHÖBERL, M. KAWOHL und G. HANSEN, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

<sup>2)</sup> Von der Möglichkeit einer tautomeren Formulierung dieses Sechsrings und auch des analog gebauten Fünfringes in einer Aminof orm wird hier abgesehen.

<sup>3)</sup> Ber. dt sch. chem. Ges. **22**, 1141 [1889].

Zur Darstellung des Alkylisothioharnstoffes VI könnte auch vom Phthalimido-äthylbromid ausgegangen werden<sup>4)</sup>.

Überraschend leicht gelang es, aus VI durch kurzzeitiges Erhitzen auf 160° in Glykolmonoacetat als indifferentem Lösungsmittel Ammoniumbromid abzuspalten. Dabei erfolgt eine intramolekulare Cyclisierung zum GABRIELschen 2-Imino-thiazolidin (II), das in einer Ausbeute von fast 90% d. Th. als Hydrobromid mit den erwarteten Eigenschaften isoliert wurde.

Die Leichtigkeit der Bildung dieses Fünfringes zeigte sich also erneut, und es wurde keine Spur einer intermolekularen Abspaltung von Ammoniumbromid etwa unter Bildung höhermolekularer Verbindungen beobachtet.

Es darf hier daran erinnert werden, daß das *S*-[ $\beta$ -Amino-äthyl]-isothiuroniumbromid-hydrobromid (VI) seit einiger Zeit unter dem Namen „Antiradon“ als Strahlenschutzmittel empfohlen wird<sup>5)</sup>. Seine Wirksamkeit soll auf einer raschen Umlagerung im Gewebe im physiologischen  $p_H$ -Bereich ( $p_H$  7.4) in das *N*-[ $\beta$ -Mercapto-äthyl]-guanidin,  $HS \cdot [CH_2]_2 \cdot NH \cdot C(:NH) \cdot NH_2$ , beruhen. Es ist vorstellbar, daß eine solche Umlagerung nach Art einer Umycylierung über eine primäre Ringbildung verläuft, wie wir sie jüngst bei der Cyclisierung von  $\gamma$ -Rhodan-propylamin (IV) zum 2-Imino-penthiazolidin (I) zur Diskussion stellten<sup>1)</sup>. Ohne entsprechende Versuche ist es eine nicht mehr als formal zu wertende Feststellung, wenn auch bei der hier von uns studierten Cyclisierung primär etwa eine Umlagerung zu diesem Guaninderivat formuliert wird.

Die beabsichtigte Übertragung der neuen Fünfringsynthese auf das Sechsringsystem gelang nicht. Zwar ließ sich auch aus dem Dihydrobromid von *S*-[ $\gamma$ -Amino-propyl]-isothioharnstoff,  $H_2N \cdot [CH_2]_3 \cdot S \cdot C(:NH) \cdot NH_2$ , der nach zwei verschiedenen Methoden dargestellt wurde, bei 160° das Ammoniumbromid abspalten, jedoch konnte infolge von Zersetzungsreaktionen kein 2-Imino-penthiazolidin (I), wohl wegen der zu energiereichen Cyclisierungsbedingungen, isoliert werden. Dieses Ergebnis ist insofern nicht überraschend, als sich der Sechsring gegenüber dem Fünfring schon früher als recht labil erwiesen hat.

Mit Dank sei die Unterstützung auch dieser Untersuchungen durch Sachbeihilfen des FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE vermerkt.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE<sup>6)</sup>

*S*-[ $\beta$ -Amino-äthyl]-isothiuroniumbromid-hydrobromid (VI): 20.5 g (0.1 Mol)  $\beta$ -Brom-äthylamin-hydrobromid vom Schmp. 168° und 7.6 g (0.1 Mol) Thioharnstoff wurden in gesätt. wäbr. Lösung  $1/2$  Stde. unter Rückfluß gekocht und dann auf dem Wasserbad eingedampft. Der feste Rückstand (26.0 g = 92% d. Th.) wurde 2 mal aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 165°. Mit Natronlauge tritt in der Wärme Ammoniakabspaltung und positive SH-Reaktion mit Nitroprussidnatrium ein. Mit salpetriger Säure entsteht keine Nitrosoverbindung.

$C_3H_9N_3S \cdot 2HBr$  (281.0) Ber. C 12.82 H 3.95 N 14.96 S 11.46 Br 56.88

Gef. C 12.52 H 3.87 N 14.93 S 11.35 Br 56.42

Äquiv.-Gew. Ber. 281 Gef. 283 (nach VOLHARD)

*Dipikrat*: Schmp. 231° (Zers.).

<sup>4)</sup> Vgl. J. BADDILEY und E. M. THAIN, J. chem. Soc. [London] 1951, 2253.

<sup>5)</sup> Vgl. Firmenschrift der Fa. SCHWARZ LABORATORIES, INC., Mount Vernon, N. Y./USA.

<sup>6)</sup> Alle Schmp. sind unkorrigiert.

*2-Imino-thiazolidin-hydrobromid (II)*: 20.0 g (0.07 Mol) *S*-[ $\beta$ -Amino-äthyl]-isothiuroniumbromid-hydrobromid wurden in 30 ccm Glykolmonoacetat 30 Min. bei 160° unter Rühren behandelt. Nachdem das Salz zunächst in Lösung gegangen war, begann nach einigen Min. das Ammoniumbromid auszufallen. Die Lösung wurde heiß vom NH<sub>4</sub>Br abgesaugt und nach dem Erkalten nochmals filtriert. Nach Zugabe des 3–4fachen Volumens Äther und Anreiben fiel das cyclisierte Produkt in einer Menge von 11.2 g (86 % d. Th.) aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol betrug der Schmp. 170–171°. Misch-Schmp. mit *2-Imino-thiazolidin-hydrobromid*, dargestellt nach GABRIEL<sup>3)</sup>, ohne Depression. Auch die Herstellung einer Nitrosoverbindung<sup>1)</sup> verlief wie erwartet.

C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S·HBr (183.1) Ber. C 19.68 H 3.86 N 15.30 S 17.51  
Gef. C 19.83 H 3.80 N 14.39<sup>7)</sup> S 17.20

*S*-[ $\gamma$ -Amino-propyl]-isothiuroniumbromid-hydrobromid: a) 5.8 g (0.02 Mol)  $\gamma$ -Brom-propylamin-hydrobromid wurden mit 2.5 g (0.03 Mol) Thioharnstoff in 10 ccm Wasser mehrere Std. auf dem Wasserbad erhitzt und dann das Wasser i. Vak. abgedampft. Der sirupöse Rückstand war schwer zu kristallisieren, so daß eine Reinigung über das *Dipikrat* vom Schmp. 193° (Zers.) notwendig war.

C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S·2C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (591.4) Ber. C 32.49 H 2.90 N 21.32 S 5.42  
Gef. C 32.36 H 2.69 N 20.31 S 5.41

Das *Dipikrat* wurde mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure zersetzt, die Pikrinsäure abgetrennt und die gelbe Lösung 12 mal ausgeäthert. Die Lösung wurde mit Carboraffin geklärt und i. Vak. eingedampft. Als Rückstand blieb ein farbloser Sirup, der sich zur Kristallisation bringen ließ. Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmolz das *Hydrobromid* konstant bei 139°. Ausb. 5.4 g (65 % d. Th.).

b) 20.0 g (0.06 Mol) *S*-[3-Phthalimido-propyl]-isothiuroniumbromid<sup>8)</sup> vom Schmp. 228° (Zers.) wurden mit 20 ccm einer 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 20 ccm Eisessig 14 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt und von der ausgefallenen Phthalsäure abfiltriert. Die Lösung wurde im Wasserbad mehrfach zur Trockne gebracht und mit wenig Wasser aufgenommen, um die Phthalsäure völlig abzutrennen. Es verblieb ein braungelber Sirup, der sich aus Äthanol umkristallisieren ließ und bei 137° schmolz. Ausb. 11.5 g (67 % d. Th.). Misch-Schmp. mit dem unter a) erhaltenen Produkt ohne Depression; das *Pikrat* schmolz ebenfalls bei 193°.

<sup>7)</sup> Nach KJELDAHL.

<sup>8)</sup> Nach J. W. GRIFFIN und D. H. HEY, J. chem. Soc. [London] 1952, 3334, dargestellt.