

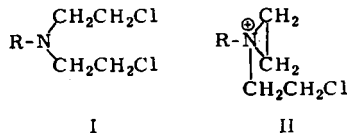
## HELMUT DORN und MANFRED SCHÜTT

Potentielle Cytostatica, III<sup>1)</sup>**Über die Reaktion von Isothiocyanaten mit  
Bis-[2-chlor-äthyl]-amin**Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften,  
Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 19. Mai 1964)

Aus Isothiocyanaten und Bis-[2-chlor-äthyl]-amin entstehen 2-Imino-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidin-hydrochloride und 7-substituierte 2.3.5.6-Tetrahydro-imidazo[2.1-b]thiazolium-Salze. Letztere werden alkalisch zu 1-[2-Mercapto-äthyl]-imidazolidon-(2) aufgespalten.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über potentielle Cytostatica, insbesondere über solche, in denen cytostatisch aktive Molekülteile mit indifferenten Stoffwechselprodukten verknüpft sind, interessierte die Frage, ob Stickstoff-Lost-thioharnstoffe  $R-NH-C(=S)-N(CH_2CH_2Cl)_2$  als „Transportformen“<sup>2)</sup> zu betrachten sind. Von derartigen Verbindungen wird gefordert, daß sie in vitro weitgehend inaktiv sind und erst im lebenden Organismus, bevorzugt im Milieu der Krebszellen, zu aktiven Formen aufgespalten werden können. Die Bis-[2-chlor-äthyl]-amin- (Stickstoff-Lost)-Derivate I blockieren funktionelle Gruppen lebenswichtiger Zellbestandteile, die als nucleophile Partner entweder mit intermediär aus I gebildeten Äthylenimoniumionen II oder direkt mit I reagieren können<sup>3,4)</sup>.



Die Reaktionsfähigkeit von I wird durch elektronenanziehende Substituenten R (Acyl, Sulfonyl) wesentlich herabgesetzt<sup>5,6)</sup>. Stickstoff-Lost-Derivate I mit entsprechenden inaktivierenden Substituenten R wären dann „Transportformen“, wenn sie enzymatisch aufspaltbar sind.

Da es Hinweise für die Aktivität von Amidasen in vivo gibt<sup>7)</sup>, schien die Herstellung von „Transportformen“ mit Harnstoff- und Thioharnstoffgruppierungen aussichts-

<sup>1)</sup> I. Mitteil.: H. DORN, Mber. dtsh. Akad. Wiss. Berlin 3, 683 [1961]; II. Mitteil.: Angew. Chem. 76, 301 [1964]; Angew. Chem. internat. Edit. 3, 308 [1964].

<sup>2)</sup> H. DRUCKREY, Dtsch. med. Wschr. 77, 1495, 1534 [1952].

<sup>3)</sup> C. GOLUBIC, J. S. FRUTON und M. BERGMANN, J. org. Chemistry 11, 518 [1946]; P. D. BARTLETT, S. D. ROSS und C. G. SWAIN, J. Amer. chem. Soc. 69, 2971 [1947]; vgl. auch CH. C. PRICE, Ann. New York Acad. Sci. 68, 663 [1958].

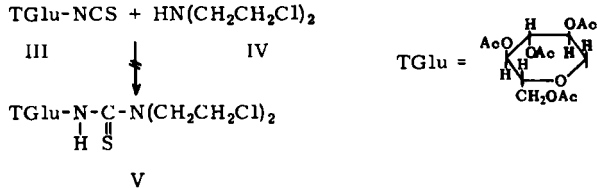
<sup>4)</sup> N. BROCK und H.-J. HOHORST, Arzneimittel-Forsch. 11, 164 [1961].

<sup>5)</sup> R. PREUSSMANN, Arzneimittel-Forsch. 8, 9 [1958]; 12, 1119 [1962].

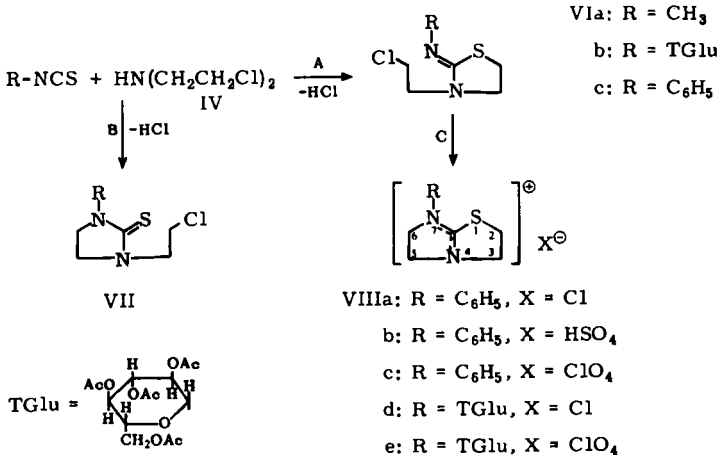
<sup>6)</sup> W. C. J. ROSS und J. G. WILSON, J. chem. Soc. [London] 1959, 3616.

<sup>7)</sup> A. HÄUSSLER und L. THER, Arzneimittel-Forsch. 3, 609 [1953]; J. F. DANIELLI, Ciba Foundation Symposium on Leukaemia Research, S. 263, Churchill, London 1954; C.-S. DONGOROZI, J. Pharmac. Belgique 15, N. S., 362 [1960].

reich. Beim Versuch der Synthese letzterer aus 2.3.4.6-Tetraacetyl- $\beta$ -D-glucosylisothiocyanat (III)<sup>8)</sup> und Stickstoff-Lost (IV) erkannten wir bald, daß die entstandenen Produkte ionogenes Chlor enthielten und somit keine Thioharnstoff-Derivate V sein konnten. Um ihre Struktur und ihr chemisches Verhalten aufklären zu können, untersuchten wir zunächst einfachere Modellsubstanzen.



Die Reaktion von Phenylisothiocyanat und Bis-[2-chlor-äthyl]-amin (IV) im Molverhältnis 1 : 1 in Benzol bei Raumtemperatur liefert ca. 30% des eingesetzten Isothiocyanats sowie ca. 50% von IV als Hydrochlorid zurück. Es wurde also Chlorwasserstoff abgespalten, der durch primären Ringschluß zum 2-Imino-thiazolidin VI (Weg A) oder zum 2-Thioxo-imidazolidin VII (Weg B) entstanden sein könnte. Aufgrund des Verhaltens ähnlicher, bekannter Verbindungen konnte angenommen werden, daß primär eine S-Alkylierung (A) erfolgt.



Während nämlich der aus Phenylisocyanat und 2-Brom- bzw. 2-Chlor-äthylamin entstehende *N*-[2-Halogen-äthyl]-*N'*-phenyl-harnstoff je nach den angewandten Reaktionsbedingungen unter *N*-Alkylierung zum 1-Phenyl-imidazolidon-(2) oder *O*-Alkylierung zum 2-Phenylimino-oxazolidin cyclisiert<sup>9)</sup>, entsteht aus Phenylisothiocyanat und 2-Brom-äthylamin in Benzol spontan das *S*-Alkylierungsprodukt 2-Phenylimino-thiazolidin-hydrobromid<sup>10)</sup>.

Wenn man die Reaktion von Phenylisothiocyanat und IV (1 : 1) rechtzeitig durch Einleiten von Chlorwasserstoff unterbricht, gelingt es, den Monocyclus VIc als Hydro-

<sup>8)</sup> F.-P. VAN DE KAMP und F. MICHEEL, Chem. Ber. **89**, 136 [1956].

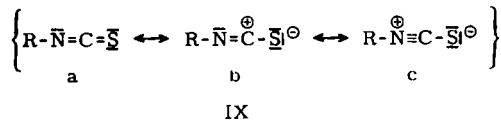
<sup>9)</sup> S. GABRIEL und R. STELZNER, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 2937 [1895]; F. L. SCOTT, R. E. GLICK und S. WINSTEIN, Experientia [Basel] **13**, 183 [1957].

<sup>10)</sup> E. MENNE, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 657 [1900].

chlorid zu isolieren. Die Annahme einer Primärcyclisierung gemäß (A) wurde durch die IR-Spektren der Hydrochloride von VIa–c und vom freien VIb bestätigt, die C=N-Banden um 1600/cm (Tab.) zeigen. In den IR-Spektren anderer *S*-Alkyl-thioharnstoff-Derivate<sup>11)</sup> wurden C=N-Banden um 1620/cm gefunden.

Während das bei Umsetzung von Phenylisothiocyanat und IV (1 : 1; in Benzol von 20°) primär ausfallende Produkt hauptsächlich aus IV·HCl besteht, ergeben Methyl- sowie Tetraacetylglucosyl-isothiocyanat und IV (1 : 1) bei 20° vorwiegend die monocyclischen Hydrochloride von VIa bzw. VIb.

Dieses kann verschiedene Ursachen haben. Wenn primär Stickstoff-Lost·HCl ausfällt, könnte z. B. die Geschwindigkeit der Cyclisierung A größer sein als die der Addition von Stickstoff-Lost an das Isothiocyanat. Die Substituenteneinflüsse auf die Addition und Cyclisierung dürften jedoch gleichlaufend sein, da mit wachsender Elektronegativität des Substituenten R die Grenzstruktur IX b an Gewicht zunimmt. Diese Zunahme wird durch die



Einflüsse von R auf die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion von R–NCS mit OH<sup>⊖</sup> und mit Aminen gestützt<sup>12)</sup>. Daher werden, falls alle Reaktionspartner in Lösung bleiben (Reaktion in Methylenechlorid oder Chloroform), die Basizitätsunterschiede der Monocyclen VI, unter denen VIc die schwächste Base ist, die Zusammensetzung des Primärprodukts bestimmen. Wenn aber unlösliche Salze ausfallen, dann sind deren verschiedene Löslichkeiten bestimmend.

Die Monocyclen VI zeigen eine mehr oder weniger große Tendenz, zu 7-substituierten 2.3.5.6-Tetrahydro-imidazo[2.1-*b*]thiazoliumchloriden VIII (X = Cl) weiter zu cyclisieren, und zwar VIb beim Erhitzen in Chlorbenzol ab 80°, VIc bei Raumtemperatur spontan unter Wärmeabgabe. Deshalb bleibt bei Umsetzung von Phenylisothiocyanat mit Stickstoff-Lost (1 : 1) die Reaktion nicht beim Monocyclus VIc stehen, sondern geht bereits bei 20° gemäß C weiter bis zum 7-Phenyl-2.3.5.6-tetrahydro-imidazo[2.1-*b*]thiazoliumchlorid (VIIIa). Zur Gewinnung von VIIIa setzt man deshalb besser pro Mol Isothiocyanat zwei Mole Stickstoff-Lost oder ein Mol Stickstoff-Lost und ein Mol eines tertiären Amins ein.

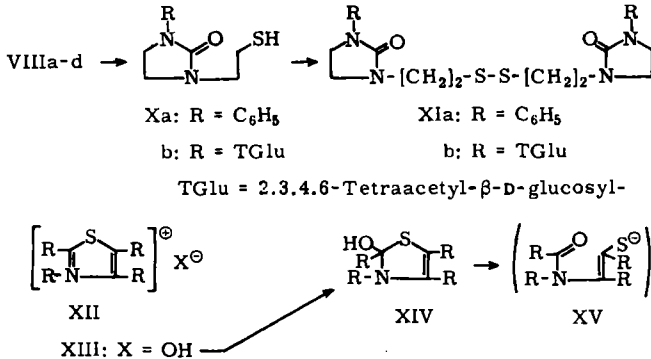
Die Konstitutionsaufklärung der Bicyclen VIII bereitete zunächst Schwierigkeiten, da sie in mehreren Modifikationen existieren und leicht Solvate bilden. Als erster Hinweis für die Entstehung eines Bicyclus war der Befund zu deuten, daß aus VIIIa in Methylenechlorid sehr leicht das entsprechende Hydrogensulfat VIIIb entsteht, welches kein Chlor mehr enthält. Die IR-Spektren von VIIIa–c zeigen C=N-Banden um 1600/cm, die mit der Aromatenbande um 1600/cm kombiniert sind (Tab.).

Überraschend leicht werden die Bicyclen VIII durch Alkali aufgespalten. Aus 1 Mol der niedrigst schmelzenden Modifikation von VIIIa (VIIIa·H<sub>2</sub>O) entsteht bereits in 2 Min. bei 0° mit 2.2 Mol 0.05 *n* NaOH das Natriumsalz des Thiols Xa, das in Gegen-

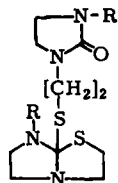
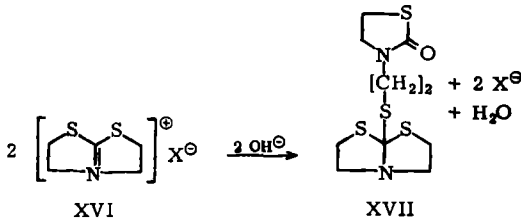
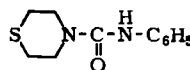
<sup>11)</sup> L. C. KING und E. W. STERN, *J. org. Chemistry* **23**, 1928 [1958].

<sup>12)</sup> D. W. BROWN und G. M. DYSON, *J. chem. Soc. [London]* **1931**, 3285; R. ZAHRADNIK, *Collect. czechoslov. chem. Commun.* **24**, 3422 [1959]; **27**, 2826 [1962].

wart von Luft allmählich, schneller mit Sauerstoff oder  $\text{H}_2\text{O}_2$ , in das Disulfid XIa übergeht. Das aus VIIIa—c entstehende Thiol Xa sowie das aus VIII d erhältliche Xb werden auch von Jod quantitativ zu den Disulfiden XIa bzw. XIb oxydiert. Von siedender Natronlauge werden Thiazoliumsals XII in einer vergleichbaren Reaktion über die Basen XIII und die Pseudobasen XIV in Mercaptide XV (nicht isoliert) übergeführt<sup>13)</sup>.



Dagegen entsteht durch Alkalieinwirkung auf das 2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[2.3-b]thiazolium-Salz XVI aus 1 Mol intermediär gebildeter Pseudobase und 1 Mol Mercaptid spontan der Thioäther XVII<sup>14)</sup>. Läßt man, wie wir es anfangs taten, Alkali längere Zeit in Gegenwart von Luft auf VIII a einwirken, so steigt der Anteil an Disulfid XI a an, das aus der alkalischen Reaktionslösung auskristallisiert. Es wäre denkbar gewesen, daß XI a eine XVII ähnliche Thioäther-Struktur XVIII zukäme. Dies ist aber aufgrund des *O*-Gehalts von XI a und der Reduzierbarkeit von XI a zum Thiol X a nicht der Fall. Andere mögliche Konstitutionen wurden durch negative Tosylierungsversuche, die Beständigkeit von XI a gegenüber Alkalien und 70-proz. Perchlorsäure sowie durch die Synthese des mit XI a nicht identischen 4-Phenyl-

XVIII: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

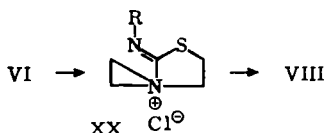
XIX

13) A. SCHÖBERL und M. STOCK, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 1240 [1940].

14) W. SCHULZE, G. LETSCH und H. WILLITZER, J. prakt. Chem. [4] 19, 101 [1963].

carbamoyl-1.4-thiazans (XIX) aus 1.4-Thiazan und Phenylisocyanat ausgeschlossen; zur Lage der C=O-Banden in den IR-Spektren von X und XI siehe Tab.

Der Alkaliabbau der Bicyclen VIII schließt aus, daß die Cyclisierungsprodukte der Thiazolidine VI Äthylenimoniums Salze XX sind, die erst in der Schmelze in die



bicyclischen Chloride VIII übergehen. VIIIa·H<sub>2</sub>O vom Schmp. 75–77° liefert z. B. das gleiche Thiol Xa wie bei 140° getempertes VIIIa (Schmp. der höchstschmelzenden Modifikation von VIIIa: 138–139°).

F. D. POPP und H. SWARZ<sup>15)</sup> wollen aus Äthyl-, Butyl- und Phenylisothiocyanat und Stickstoff-Lost entsprechende Thioharnstoffe R–NH–C(=S)–N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> erhalten haben. Diese Angabe ist sehr in Zweifel zu ziehen.

C=N- bzw. C=O-Banden (cm<sup>-1</sup>) in den IR-Spektren der Monocyclen VI, Bicyclen VIII, Thiole X, Disulfide XI und des Tetraacetylglucosylisothiocyanats III, aufgenommen in KBr mit dem Zeiss-UR 10

	VIa·HCl	VIb·HCl	VIc·HCl	VIb	
νC=N	1633	1625	1633	1606	
	VIIIa	VIIIb	VIIIc	VIII d	VIII e
νC=N	1584 *)	1586 *)	1593, 1608 *)	1584	1600
	Xa	XIa	Xb	XIb	III
νC=O	1696	1696	1700, 1748 **)	1700, 1748 **)	1748

\*) Sehr breite Bande, Kombination mit dem Aromatendublett um 1600, 1585/cm.

\*\*) Die höherfrequente Bande ist den Acetylgruppen zuzuordnen, vgl. Lage von νC=O bei III.

Herrn Prof. Dr. A. RIECHE, Direktor des Instituts für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, und Herrn Prof. Dr. G. HILGETAG, Direktor des II. Chemischen Instituts der Humboldt-Universität Berlin, haben wir für ihr förderndes Interesse an dieser Arbeit, Herrn Dr. G. KRETZSCHMAR, Institut für Fettchemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, für die Aufnahme der IR-Spektren zu danken.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE\*)

*7-Phenyl-2.3.5.6-tetrahydroimidazo[2.1-b]thiazolium-chlorid (VIIIa)*: Die eiskalten Lösungen von 112.5 g (0.63 Mol) IV·HCl und 25.2 g NaOH in je 120 ccm Wasser werden zusammengegeben, wobei sich IV ölig abscheidet. Die wäßr. Phase wird 2 mal mit je 100 ccm Benzol ausgeschüttelt, das Öl im Benzolextrakt aufgenommen, die Lösung 2 Min., dann

\*) Die Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch nach BOETIUS bestimmt. Um exakt reproduzierbare Schmp. zu erhalten, wurde eine Anzahl von Substanzen bei einer bestimmten Temperatur-Gleichgewichtseinstellung am Regelwiderstand sowie bei einer bestimmten Anfangstemperatur aufgebracht, gekennzeichnet durch z. B. Gl. 150°/50°. Die Schmp. H<sub>2</sub>O- bzw. HCl-absplattender Substanzen wurden auf offenem Objektträger ohne Deckglas ermittelt.

15) J. org. Chemistry 26, 4764 [1961].

nochmals 30 Min. im Eisbad über Natriumsulfat getrocknet und eiskalt unter Rühren bei 10–15° innerhalb von einer Stde. in die Lösung von 40.5 g (0.30 Mol) *Phenylisothiocyanat* getropft. Nach weiteren 165 Min. Rühren bei Raumtemperatur wird das ausgefallene farblose Produkt (67.0 g, vorwiegend IV·HCl) abgenutscht und 2mal mit 50 ccm absol. Benzol gewaschen (zum Filtrat). Aus dem Filtrat kristallisieren nach 40stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur 50.0 g VIIIa·H<sub>2</sub>O, die mit 50 ccm Petroläther gewaschen und im Exsikkator trockengesaugt werden. Diese 1. Fraktion schmilzt bei 75–77° (Gl. 150°/60°) im Kristallwasser, das entweicht; aus der Schmelze kristallisieren fächerförmig Nadeln vom Schmp. 96 bis 97°. Aus dem Filtrat der 1. Fraktion kristallisiert nach 5 Tagen bei Raumtemperatur eine 2. Fraktion von 5.1 g VIIIa·H<sub>2</sub>O (Gesamtausbe. 82% d. Th.) vom gleichen Schmp. Aus Äthanol/Aceton (1:5) erhält man VIIIa·H<sub>2</sub>O in großen, flachen Nadeln. Diese schmelzen bei 75–77° (Gl. 150°/60°) im Kristallwasser; aus der Schmelze kristallisieren fächerförmig flache Nadeln vom Schmp. 96.5–97°; aus deren Schmelze wachsen Kristalle mit dreieckigen Flächen vom Schmp. 124–125°, und aus deren Schmelze schließlich kristallisieren lange, flache Nadeln vom Schmp. 138–139°. Die ersten beiden Schmp. konnten stets beobachtet werden, während die beiden hochschmelzenden Modifikationen zuweilen nicht auskristallisieren. Man erhält letztere am besten, wenn man feingepulvertes VIIIa·H<sub>2</sub>O mehrere Tage im Exsikkator über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> trocknet, wobei der größte Teil des Kristallwassers entfernt wird (in 15 Tagen 77% d. Th.).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>S]Cl·H<sub>2</sub>O (258.8) Ber. C 51.05 H 5.84 Cl 13.70 N 10.83 H<sub>2</sub>O 6.96  
Gef. C 51.27 H 5.99 Cl 13.74 N 11.04 H<sub>2</sub>O 7.18

Zur Cl-Bestimmung wurde VIIIa·H<sub>2</sub>O in Wasser gelöst und sofort mit 0.02n AgNO<sub>3</sub> potentiometrisch titriert; der Aufschluß nach SCHÖNIGER ergab 13.67% Cl.

*7-Phenyl-2.3.5.6-tetrahydro-imidazo[2.1-b]thiazolium-hydrogensulfat (VIIIb) und -perchlorat (VIIIc):* Zu 0.03 Mol VIIIa in 30 ccm trockenem Methylenchlorid wird unter Schütteln langsam die Lösung von 0.031 Mol H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 20 ccm trockenem Methylenchlorid gegeben, wobei HCl entweicht und sich VIIIb, meist ölig, abscheidet. Während einiger Stdn. bei Raumtemperatur wird gelegentlich geschüttelt, dann das Methylenchlorid abgesssen, VIIIb mit trockenem Aceton kristallin angerieben, mit 20 ccm siedendem Aceton ausgekocht und bei 100° getrocknet. Ausb. 78% d. Th., Schmp. 168–169°. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 169–170°. 1 Mol der sauer reagierenden wäßrigen VIIIb-Lösung verbraucht 1 Mol 0.1n NaOH.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>S]HSO<sub>4</sub> (302.4) Ber. C 43.69 H 4.67 N 9.26 S 21.21  
Gef. C 44.21 H 4.80 N 8.97 S 21.43

Beim Zusammengeben der Lösungen von 0.02 Mol VIIIa oder VIIIb und 0.02 Mol Natriumperchlorat in je 10 ccm Wasser scheidet sich VIIIc ab, aus Methanol Blättchen vom Schmp. 145–146°.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>S]ClO<sub>4</sub> (304.8) Ber. C 43.35 H 4.29 Cl 11.63 N 9.19 S 10.52  
Gef. C 43.17 H 3.91 Cl 11.31 N 9.29 S 10.50

### *3-[2-Mercapto-äthyl]-1-phenyl-imidazolidon-(2) (Xa)*

a) Die Mischung von 7.76 g (30.0 mMol) VIIIa·H<sub>2</sub>O in 8 ccm Wasser und 0.066 Mol NaOH in 17 ccm Wasser wird 10 Min. im verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur geschüttelt, dann 1 Min. zum Sieden erhitzt, wobei fast alles in Lösung geht. Das schnell abgekühlte Reaktionsgemisch wird von ungelöstem Disulfid XIa (0.3 g = 4.5% d. Th., Schmp. 155–156°) in 13 ccm 20-proz. Salzsäure gefrittet, wobei 6.1 g (92% d. Th.) farbloses, kristallines Xa vom Schmp. 70.5–71.5° ausfallen. Aus Äther/Petroläther oder aus wenig Methanol Nadeln vom Schmp. 71–72°.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS (222.3) Ber. C 59.43 H 6.35 N 12.60 Gef. C 59.59 H 6.16 N 12.45

*Xa* gibt in wäßrig-alkalischer Lösung eine starke Rotfärbung mit Nitroprussidnatrium. 1 Mol *Xa* verbraucht 1 Mol 0.1 *n* Jodlösung. *Xa* entsteht analog aus *VIIIb*.

b) Zur Eisstücke enthaltenden Lösung von 1.3 g *VIIIa*·*H*<sub>2</sub>*O* in 140 ccm Wasser wird die eiskalte Mischung von 11 ccm *n*NaOH und 50 ccm Wasser gegossen. Es wird 2 Min. im verschlossenen Kolben geschüttelt und dann in 4 ccm eiskalte 10-proz. Salzsäure gefrittet, wobei 0.6 g (55% d. Th.) *Xa* vom Schmp. 70.5–71.5° ausfallen.

c) 3.0 g *VIIIa*·*H*<sub>2</sub>*O* werden innerhalb von 5 Min. i. Wasserstrahlvak. auf 80° erhitzt, 10 Min. auf 80° gehalten (Kristallwasser entweicht) und dann in 15 Min. bis auf 140° erhitzt. Zum abgekühlten Produkt werden 10 ccm Wasser gegeben, die trübe Lösung wird mit 13 ccm 2 *n* NaOH versetzt und im verschlossenen Kolben 10 Min. bei Raumtemperatur geschüttelt. Vom Ungelösten wird in 2.2 ccm HCl (*d* 1.19) abgefrittet, das Ungelöste 1 Min. mit 10 ccm 2 *n* NaOH aufgekocht und die sofort abgekühlte Lösung in 2 ccm HCl (*d* 1.19) gefrittet. Das bei der zweiten Alkalibehandlung ungelöst gebliebene Produkt wird mit 3 ccm Methanol aufgekocht, nach Abkühlen auf 20° abgesaugt und mit Äther gewaschen: 0.5 g *XIa* vom Schmp. 156–158°. Aus den beiden angesäuerten alkalischen Lösungen fallen 1.3 g kristallines *Xa* vom Schmp. 71–72° aus. Ausb. an Disulfid *XIa* und Thiol *Xa* 71% d. Th.

d) 0.01 Mol *XIa*, 13 g *Na*<sub>2</sub>*S*·9*H*<sub>2</sub>*O*, 100 ccm Äthanol und 40 ccm Wasser werden 45 Min. unter Rückfluß gekocht, dann wird über eine Kolonne das Äthanol abdestilliert und durch weitere 30 ccm Wasser ersetzt. Die erhaltene Lösung wird eiskalt angesäuert und aus dem ausgefallenen Gemisch *Xa* mit Äther oder Methanol abgetrennt. Ausb. 2.2 g (50% d. Th.).

*Bis*-[2-(2-oxo-1-phenyl-imidazolidinyl-(3))-äthyl]-disulfid (*XIa*)

a) 0.1113 g (0.500 mMol) *Xa*, 5 ccm Äther und 5.0 ccm 0.1 *n* Jod-Lösung werden 10 Min. bei Raumtemperatur geschüttelt, das Ungelöste wird 5 mal mit je 1 ccm Äther gewaschen und bei 80° getrocknet: Ausb. 0.1082 g *XIa*, Schmp. 156–157°. Aus viel Methanol oder Methanol/Chloroform glänzende Blättchen vom Schmp. 157–158°.

$C_{22}H_{26}N_4O_2S_2$  (442.6) Ber. C 59.70 H 5.92 N 12.66 O 7.23 S 14.49

Gef. C 59.78 H 6.03 N 12.69 O 7.22 S 14.59

Die äthanol. Lösung von *XIa* reagiert neutral. *XIa* gibt mit Nitroprussidnatrium keine Farbreaktion. Nach 2stdg. Kochen von 1.00 g *XIa*, 2.5 g KOH, 40 ccm Methanol und 5 ccm Wasser kristallisieren aus der erkalteten Mischung 0.91 g unverändertes *XIa* aus.

b) Beim längeren Rühren der alkalischen Lösung von *Xa* unter Luftzutritt oder Zusatz von *H*<sub>2</sub>*O*<sub>2</sub> fällt in quantitat. Ausb. *XIa* kristallin aus.

c) Ohne vorherige Isolierung von *VIIIa*: Man gibt zur Mischung von 0.2 Mol *Phenylisothiocyanat*, 0.41 Mol *Triäthylamin* und 120 ccm Chloroform oder Methylenchlorid unter Rühren und Kühlen mit Eis allmählich 0.2 Mol *IV*·*HCl*, setzt dem nach 24stdg. Rühren bei Raumtemperatur entstandenen Kristallbrei 150 ccm Wasser zu, schüttelt die Chloroform- bzw. Methylenchloridphase 2 mal mit je 50 ccm Wasser aus, versetzt die vereinigten wäßr. Lösungen mit der Lösung von 0.85 Mol NaOH in 100 ccm Wasser und rührt an der Luft. Das rohe *XIa* (75% d. Th.) wird durch Auswaschen mit Methanol von 30°, in dem *XIa* wenig löslich ist, gereinigt. Beim Ansäuern der wäßr.-alkalischen Mutterlauge erhält man ca. 5% d. Th. *Xa*.

*Verhalten von XIa gegenüber p-Toluolsulfchlorid und 70-proz. Perchlorsäure*: 3.334 g *XIa* und 2.860 g *Tosylchlorid* in 15 ccm Methylenchlorid werden mit 1.594 g *Triäthylamin* a) 18 Stdn. bei Raumtemperatur, b) 8 Stdn. in der Siedehitze umgesetzt. Der nach Abziehen des Methylenchlorids i. Vak. verbleibende Rückstand wird mit Äther und Wasser gewaschen und besteht nach a) aus 3.176 g (95.2% des eingesetzten) und b) aus 3.317 g (99.5% des eingesetzten) *XIa*.

Auf 0.300 g *XIa* läßt man 30 Min. bei Raumtemperatur unter gelegentlichem Schütteln 3 ccm 70-proz. *Perchlorsäure* einwirken. Die *Perchlorsäure* wird vom öligen *XIa* dekantiert und mit 6 ccm Wasser versetzt, wobei 0.025 g eines farblosen, wasserunlöslichen Produkts ausfallen. Das Öl erstarrt nach Zugabe von weiteren 3 ccm 70-proz. *Perchlorsäure* kristallin. Es wird vorsichtig zerkleinert, nach 15 Min. abgefrittet und mit 2 ccm 70-proz. *Perchlorsäure* sowie 25 ccm siedendem Wasser gewaschen. Zusammen mit den 0.025 g wird es nochmals mit insgesamt 50 ccm siedendem Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhält 0.281 g *XIa*.

*4-Phenylcarbamoyl-1,4-thiazan (XIX)*: Zu 1.57 g *1,4-Thiazan*<sup>16)</sup> in 40 ccm Äther werden unter Eiskühlung 2.0 ccm *Phenylisocyanat* gegeben. Man erhält 3.0 g *XIX*, aus wäbr. Äthanol Nadeln vom Schmp. 177—177.5°.

$C_{11}H_{14}N_2OS$  (222.3) Ber. N 12.60 Gef. N 12.66

*Bis-[2-chlor-äthyl]-aminperchlorat (IV·HClO<sub>4</sub>)*: Auf 2.0 g *IV·HCl* läßt man 40 Min. bei Raumtemperatur 8.5 ccm 70-proz. *Perchlorsäure* einwirken, behandelt das abgefrittete Ungelöste nochmals mit 1 ccm 70-proz. *Perchlorsäure* und wäscht mit eiskaltem absol. Äthanol und Äther. Man erhält 2.2 g (81% d. Th.) *IV·HClO<sub>4</sub>*, das aus Äthanol in rechteckigen glänzenden Blättchen kristallisiert, Schmp. (Gl. 230°/90°) 170—171°; im Innern der Kristalle erfolgen ab 110° ohne Änderung der äußeren Form unter Sintern und Wiedererstarren Umwandlungen, welche die erstarrte Schmelze beim erneuten Erhitzen nicht mehr zeigt.

$C_4H_{10}Cl_2N]ClO_4$  (242.5) Ber. Cl 43.86 Gef. Cl 43.80

*Umsetzung von Phenylisothiocyanat mit IV im Molverhältnis 1:1, 2-Phenylimino-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidin (VIc)*: Die eiskalten Lösungen von 20.5 g *IV·HCl* (0.115 Mol) in 20 ccm Wasser und 4.6 g NaOH in 20 ccm Wasser werden zusammengegeben, die ölig abgeschiedene Base wird abgetrennt, die wäbr. Phase 2 mal mit je 40 ccm Benzol ausgeschüttelt und die Base im Benzolextrakt gelöst. Die *IV*-Lösung wird 2—3 Min., dann nochmals 30 Min. unter Eiskühlung über Natriumsulfat getrocknet und unter Rühren und Kühlen mit Eis innerhalb von einer Stde. in die Lösung von 13.5 g (0.10 Mol) *Phenylisothiocyanat* in 40 ccm trockenem Benzol getropft. Nach weiteren 165 Min. Rühren bei Raumtemperatur wird vom ausgefallenen Produkt (A) (nach Trocknen bei 70° 11.7 g) in einen eisgekühlten Kolben abgefrittet und in die klare, eiskalte, benzol. Lösung sofort bis zur Sättigung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das kristallin ausfallende *2-Phenylimino-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidin-hydrochlorid (VIc·HCl)* wird mit trockenem Äther HCl-frei gewaschen und über Calciumchlorid i. Vak. getrocknet: Ausb. 8.6 g (0.31 Mol *VIc·HCl*/Mol  $C_6H_5NCS$ ), Schmp. (Gl. 200°/105°) 117 bis 130°. Aus absol. Äthanol/absol. Aceton (1:3) farblose Nadeln, die ab 115° (Gl. 200°/105°) unter HCl-Abgabe erweichen und bis 125° (Schmp. der 2. wasserfreien Modifikation von VIIIa), z. T. bis 138° (Schmp. der 3. wasserfreien Modifikation) schmelzen. Vor der C,H-Bestimmung wurde 10 Min. auf 130° erhitzt.

$C_{11}H_{14}ClN_2S]Cl$  (277.2) Ber. C 47.66 H 5.09 Cl 25.58 N 10.10 Cl<sup>⊖</sup> 12.79  
Gef. C 47.73 H 5.04 Cl 25.73 N 9.99 Cl<sup>⊖</sup> 12.87

A ist im wesentlichen ein Gemisch von *IV·HCl* und *VIIIa*, deren Anteile durch Überführen in *IV·HClO<sub>4</sub>* bzw. alkalischen Abbau ermittelt wurden:

2.0 g A werden allmählich mit 8.5 ccm 70-proz. *Perchlorsäure* versetzt, wobei lebhaft HCl entweicht. Nach 40 Min. bei Raumtemperatur wird das Ungelöste abgefrittet, nochmals mit 1.0 ccm 70-proz. *Perchlorsäure* durchgearbeitet, abgefrittet, mit 3 ccm eiskaltem Äthanol

16) J. CYMERMAN-CRAIG und M. E. TATE, Chem. and Ind. 40, 1455 [1954].



und 2 mal 5 ccm absol. Äther gewaschen und trockengesaugt. Ausb. 1.7 g IV·HClO<sub>4</sub>, aus 5 ccm Äthanol flache, breite Nadeln, Schmp. 170–171°; nimmt man an, daß 80% des in A vorhandenen IV·HCl in IV·HClO<sub>4</sub> übergeführt wurden, so enthält A 9.0 g (0.05 Mol) IV·HClO<sub>4</sub>.

Zur eiskalten Lösung von 2.6 g A in 10 ccm Wasser werden 22 ccm *n*NaOH gegeben; es wird 4 Min. geschüttelt und das abgeschiedene Öl mit Äther abgetrennt. Das in Natronlauge und Äther unlösliche Produkt wird abgefrittet, mit Wasser und Methanol gewaschen und bei 70° getrocknet: 0.10 g XIa, Schmp. 157–158°. Beim Ansäuern der wäßr.-alkalischen Phase fallen 0.25 g Xa aus, Schmp. 70.5–71°. Nimmt man an, daß 90% des in A enthaltenen VIIa in Xa + XIa übergeführt wurden, dann enthält A 2.0 g VIIa (0.08 Mol VIIa/Mol C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCS).

Aus der Mutterlauge von VIc·HCl wird i. Vak. das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand ergibt 4.15 g (3.00 mMol) Phenylisothiocyanat, Sdp.<sub>12</sub> 93°.

*Cyclisierung von 2-Phenylimino-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidin (VIc):* Zur eiskalten Lösung von 2.8 g (10 mMol) VIc·HCl in 10 ccm Wasser werden 1.4 ccm (10 mMol) Triäthylamin gegeben. Das abgeschiedene Öl wird in 50 ccm Äther aufgenommen und die Lösung unter Eiskühlung 2 mal kurz über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Abziehen des Äthers i. Vak. verbleibende ölige VIc erwärmt sich spontan und kristallisiert durch. Nach Anreiben mit absol. Äther erhält man 2.15 g (90% d. Th.) VIIIa, Schmp. (Gl. 200°/65°) 136–139°.

*2-[2.3.4.6-Tetraacetyl-β-D-glucosylimino]-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidin (VIb):* Aus 19.7 g (110 mMol) IV·HCl und 4.4 g NaOH wird, wie bei VIIIa beschrieben, eine Lösung von IV in 95 ccm Benzol hergestellt. Diese wird während 45 Min. bei 17–19° unter Rühren in die Mischung von 38.9 g (100 mMol) 2.3.4.6-Tetraacetyl-β-D-glucosylisothiocyanat (III; existiert in zwei Modifikationen: aus Toluol oder Äther Schmp. 102–103°; aus der Schmelze Nadeln vom Schmp. 115–116°) und 150 ccm trockenem Benzol getropft und dann 46 Stdn. bei 15–20° gerührt. Das kristallin ausgefallene Produkt wird mit trockenem Benzol und Äther gewaschen und bei 65° getrocknet: 46.5 g VIb·HCl mit wenig IV·HCl verunreinigt. Es wird in 180 ccm Wasser von 10° gelöst. Zu der 15 Min. mit Aktivkohle entfärbten Lösung werden Eisstücke und unter Kühlen mit Eis und Rühren 12.5 ccm Triäthylamin gegeben. Das kristallin abgeschiedene VIb wird schnell abgenutscht, in 50 ccm Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung mit 50 ccm Wasser ausgeschüttelt, 2 mal kurz über Natriumsulfat getrocknet und das Natriumsulfat mit je 10 ccm trockenem Methylenchlorid gewaschen. Nach Zugabe von 150 ccm absol. Äther kristallisieren bei –12° 31.0 g VIb, die mit 60 ccm absol. Äther gewaschen und bei 50° getrocknet werden, aus Mutterlauge und Waschäther weitere 3.2 g VIb (zusammen 69% d. Th., bez. auf IV). VIb schmilzt bei (Gl. 250°/110°) 129–131°, erstarrt bei 145° zu kurzen Nadeln vom Schmp. 176–179° (VIIId), aus deren Schmelze lange, feine Nadeln vom Schmp. 191–193° (VIIId) wachsen.

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S (495.0) Ber. C 46.11 H 5.50 Cl 7.16 Gef. C 46.24 H 5.37 Cl 7.05

Man kann unter den oben angegebenen Bedingungen 48 Stdn. in homogener Phase arbeiten, wenn statt Benzol trockenes Chloroform angewendet wird. Das nach Abziehen des Chloroforms i. Vak. verbleibende zähe Produkt wird beim Durcharbeiten mit absol. Äther kristallin (43.7 g). Es besteht neben 15% III vorwiegend aus VIb·HCl.

Durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die Lösung von VIb in trockenem Methylenchlorid oder Aceton, Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. und Umkristallisieren aus trockenem Aceton/Äther (1 : 2) erhält man VIb·HCl in Nadeln vom Schmp. (Gl. 250°/140°) 153–155°. Es schmilzt unter HCl-Abspaltung und Cyclisierung zu VIIId; bringt man es bei niedrigeren Temperaturen auf den Heiztisch, so kann man den Schmp. von VIb·HCl

nicht beobachten, sondern nur die Umwandlung von VI b in lange, feine Nadeln vom Schmp. 194—196° (VIII d).

$C_{19}H_{28}ClN_2O_9S]Cl$  (531.4) Ber. C 42.94 H 5.31 Cl 13.34 N 5.27 Cl<sup>⊖</sup> 6.67  
Gef. C 43.19 H 5.38 Cl 13.46 N 5.39 Cl<sup>⊖</sup> 6.67

7-[2.3.4.6-Tetraacetyl-β-D-glucosyl]-2.3.5.6-tetrahydro-imidazo[2.1-b]thiazolium-chlorid (VIII d): 20.0 g VI b und 30 ccm Chlorbenzol (über KOH destilliert) werden innerhalb von 30 Min. auf 100° erwärmt. Bei 35° ist alles gelöst, bei 75° entsteht ein farbloser Kristallbrei. In weiteren 40 Min. wird bis auf 132° erhitzt und noch 20 Min. auf 131—132° gehalten, wobei wieder eine klare, farblose Lösung entsteht. Das beim Abkühlen auskristallisierte VIII d wird 10mal mit je 12 ccm absol. Äther durchgewaschen und bei 60° getrocknet: 18.1 g. Aus 96-proz. Äthanol/Äther/Aceton (1 : 3 : 7.5) Nadeln, die unter Abgabe von Kristallwasser bei 139—141° (Gl. 250°/115°) schmelzen. Die Schmelze erstarrt zu kurzen Nadeln vom Schmp. 177—179°, aus deren Schmelze lange, feine Nadeln vom Schmp. 194—196° (Zers.) wachsen.

$C_{19}H_{27}N_2O_9S]Cl \cdot H_2O$  (513.0) Ber. C 44.49 H 5.70 N 5.46 Cl 6.91  
Gef. C 44.60 H 5.79 N 5.33 Cl 7.08

Zur Cl-Bestimmung wurde VIII d · H<sub>2</sub>O in Wasser gelöst und sofort mit 0.02 n AgNO<sub>3</sub> potentiometrisch titriert; der Aufschluß nach SCHÖNIGER ergab 6.86% Cl.

Die Cyclisierung von VI b zu VIII d erfolgt auch in siedendem Methylenchlorid oder Benzol.

Nach Zugabe von Natriumperchlorat zur wäßr. VIII d-Lösung fällt das in Wasser wenig lösliche Perchlorat VIII e aus.

$C_{19}H_{27}N_2O_9S]ClO_4$  (559.0) Ber. C 40.83 H 4.87 N 5.01 Gef. C 41.09 H 4.57 N 5.15

3-[2-Mercapto-äthyl]-1-[2.3.4.6-tetraacetyl-β-D-glucosyl]-imidazolidon-(2) (Xb): In die eiskalte, Eisstücke enthaltende Lösung von 4.95 g (10.0 mMol) VIII d in 5 ccm Wasser werden unter Schütteln innerhalb von 10 Min. 20.4 ccm n NaOH getropft; dann wird noch 10 Min. eiskalt geschüttelt und von einer geringen Menge Ungelöstem in 15.7 ccm eiskalte n HCl gefrittet. Das farblose, kristallin ausfallende Xb wird bei 60° getrocknet: 0.86 g (18% d. Th.), Schmp. 133—134°, aus Äther/Aceton/Petroläther Nadeln vom Schmp. 137°. Die alkalische Xb-Lösung gibt mit Nitroprussidnatrium eine rote Färbung.

$C_{19}H_{28}N_2O_{10}S$  (476.5) Ber. C 47.89 H 5.92 N 5.88 Gef. C 47.69 H 5.99 N 5.61

Bis-{2-[2-oxo-1-(2.3.4.6-tetraacetyl-β-D-glucosyl)-imidazolidinyl-(3)]-äthyl}-disulfid (XI b): 0.119 g (0.25 mMol) Xb in 15 ccm Äthanol verbrauchen 2.50 ccm 0.1 n Jod-Lösung. Nach Abziehen des Äthanolis i. Vak. wird das rohe XI b mit einigen Tropfen 0.1 n Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> entfärbt; aus wäßr. Äthanol (3mal) Schmp. 117—119°; mit Nitroprussidnatrium keine Farbreaktion. XI b fällt auch aus, wenn man zur eiskalten alkalischen Xb-Lösung H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tropft.

$C_{38}H_{54}N_4O_{20}S_2$  (951.0) Ber. C 47.99 H 5.72 N 5.89 Gef. C 48.26 H 5.82 N 5.57

2-Methylimino-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidin-HCl (VI a · HCl): Zur Lösung von 3.445 g (47.0 mMol) Methylisothiocyanat in 20 ccm trockenem Methylenchlorid wird unter Rühren die Lösung von 0.047 Mol IV in 30 ccm trockenem Methylenchlorid getropft. Durch Kühlen mit Eiswasser wird die Temperatur unter 25° gehalten. Nach 24 Stdn. bei Raumtemperatur wird i. Vak. eingeengt und der ölige Rückstand mit Äther kristallin angerieben: 9.00 g VI a · HCl (90% d. Th.). Durch langsame Zugabe von trockenem Benzol oder Petroläther zur Lösung von VI a · HCl in trockenem Methylenchlorid erhält man Nadeln vom Schmp. 156 bis 158° (unter HCl-Abspaltung).

$C_6H_{12}ClN_2S]Cl$  (215.2) Ber. C 33.49 H 5.62 Cl 32.96 N 13.02 Cl<sup>⊖</sup> 16.48  
Gef. C 33.68 H 6.06 Cl 33.16 N 13.05 Cl<sup>⊖</sup> 16.48