

Helmut Dorn und Heinz Welfle

Potentielle Cytostatica, X¹⁾

Mono- und bicyclische Systeme aus Senfölen sowie Rhodanwasserstoffsäure und Bis-[2-chlor-äthyl]-amin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 20. März 1967)



Als Ursache der physiologischen Inaktivität *N*-acylierter Bis-[2-chlor-äthyl]-amin(HN-Lost)-Derivate werden intramolekulare Alkylierungen diskutiert. Die Bildung zahlreicher 2-Imino-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidine (**7**) und 7-substituierter 2.3.6.7-Tetrahydro-5*H*-imidazo[2.1-*b*]thiazolium-Salze (**10**) aus Isothiocyanaten RNCS und HN-Lost (**6**) in Abhängigkeit von R und vom Reaktionsmedium wird untersucht. Literaturangaben über 2-Imino-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidin-hydrochlorid (**7a**·HCl) werden richtiggestellt, und **7a** wird zum 2.3.5.6-Tetrahydro-imidazo[2.1-*b*]thiazol (**11**) cyclisiert.



β-Aminoalkylantien vom Typ des Bis-[2-chlor-äthyl]-amins (HN-Lost) werden durch *N*-Substitution mit elektronenanziehenden Gruppen, z. B. Acyl-Resten, desaktiviert. Eine solche Entgiftung eines Chemotherapeutikums während des Transports zum Wirkort ist sehr erwünscht, falls sie dort rückgängig gemacht werden kann. Eine Transportform darf aber weder zu stabil sein, noch dürfen während oder kurz nach ihrer Bildung Sekundärreaktionen der Wirkgruppen eintreten. Da man die Resistenzentwicklung von Krebszellen gegenüber dem cytostatisch wirksamen Äthylurethan als Folge der Produktion eines die Ester (CO—O)- oder die Amid(CO—N)-Bindung spaltenden Enzyms betrachten kann²⁾, wurden zahlreiche *N*-acylierte Derivate des HN-Losts (Typ **1**) und des ebenfalls cytostatisch aktiven *N'*.*N'*-Bis-[2-chlor-äthyl]-*p*-phenylendiamins (Typ **2**) als mögliche Transportformen synthetisiert.

Als cytostatisch aktiv erwiesen sich eine Reihe von Urethanen des Typs **1** und **2** (R = R'—O), in denen die Alkoholkomponente (R'—OH) Äthanol (Typ **1**), Serin (Typ **1**)³⁾, ein

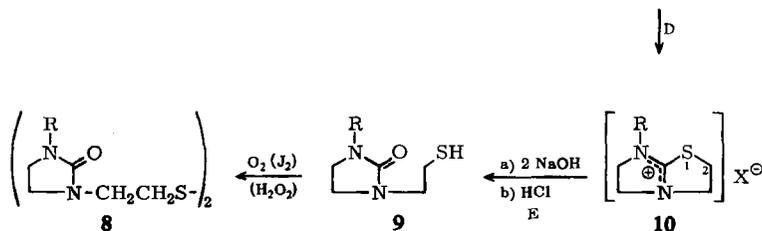
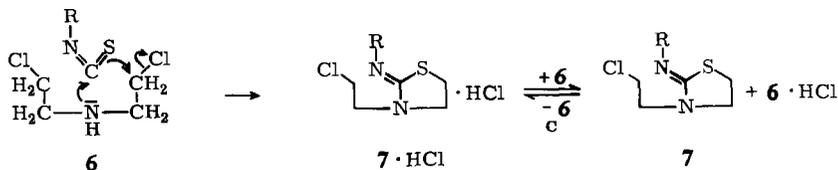
¹⁾ IX. Mittel.: H. Dorn und M. Schütt, Z. Chem. 7, 182 (1967).

²⁾ J. F. Danielli, Ciba Foundation Symposium on Leukaemia Research, S. 263, Churchill, London 1954.

³⁾ F. Bergel und R. Wade, J. chem. Soc. [London] 1959, 941.

7·HCl erfolgen. Wenn unter Bildung von HN-Lost·HCl ($6 \cdot \text{HCl}$) aus 7·HCl das 2-Imino-thiazolidin **7** freigesetzt wird, so cyclisiert es gemäß **D** zu **10** weiter. **7** muß um so leichter aus seinem Hydrochlorid entstehen, d. h. das Gleichgewicht **C** um so mehr nach rechts verschoben sein, je stärker elektronenanziehend **R** ist. **C** kann zusätzlich dadurch beeinflusst werden, daß eines der Hydrochloride, 7·HCl oder $6 \cdot \text{HCl}$, aus dem Reaktionsgemisch bevorzugt ausfällt, was z. B. bei Verwendung von Benzol als Reaktionsmedium der Fall ist.

Den Einfluß von **R** studierten wir in homogener Phase, d. h. in Methylenchlorid oder für **R**=H in Äthanol. Wir unterbrachen die Reaktion von RNCS mit **6** im Mol-



a: **R** = H

b: **R** = CH₃

c: **R** = *c*-C₆H₁₁

d: **R** = CH₂CH₂C₆H₅

e: **R** = CH₂C₆H₅

f: **R** = C₆H₅

g: **R** = *o*-H₃C-C₆H₄

h: **R** = *m*-H₃C-C₆H₄

i: **R** = *p*-H₃C-C₆H₄

k: **R** = *p*-C₂H₅-C₆H₄

l: **R** = *p*-F-C₆H₄

m: **R** = *p*-Cl-C₆H₄

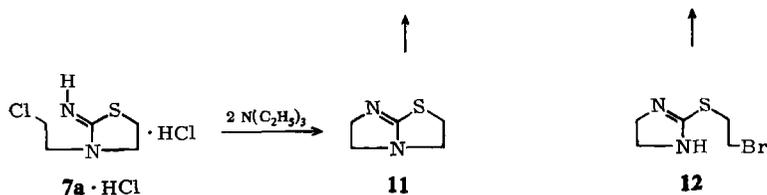
n: **R** = *p*-Br-C₆H₄

o: **R** = *p*-J-C₆H₄

p: **R** = *p*-CH₃O-C₆H₄

r: **R** = α -Naphthyl

10a (**X** = 2.4.6-(NO₂)₃C₆H₂O) \leftarrow **10a** (**X** = Br)



verhältnis 1:1 nach ca. 24 Stdn. und extrahierten die wasserlöslichen Produkte $6 \cdot \text{HCl}$, $7 \cdot \text{HCl}$ und **10** (**X** = Cl). Den Anteil an **10** kann man durch Alkalisieren des Wasserextrakts ermitteln, da hierbei gemäß **E** aus **10** das gut wasserlösliche Natrium-

salz eines 3-[2-Mercapto-äthyl]-imidazolidons-(2) **9** bzw. durch Sekundärreaktionen das entsprechende, in Wasser unlösliche Disulfid **8** entsteht¹⁴⁾. Das beim Alkalisieren gleichzeitig freigesetzte, in Wasser sehr wenig lösliche Imino-thiazolidin **7** läßt sich mit einem organischen Lösungsmittel extrahieren, in dem es dann gemäß **D** sekundär zu **10** cyclisiert und als solches wiederum durch Alkaliabbau gemäß **E** nachgewiesen werden kann. Wenn der Anteil an **7**·HCl im ursprünglichen Reaktionsgemisch groß ist, kann es als reines **7**·HCl oder durch direktes Überführen in das monocyclische Pikrat bestimmt werden.

In Benzol wird das Gleichgewicht **C** durch Ausfallen von Hydrochlorid-Gemischen beeinflusst, in denen man den Anteil an **6**·HCl durch Überführen in das Perchlorat oder Oxalat von **6** annähernd ermitteln kann. Die in Benzol gelöste monocyclische Base **7** wird durch Einblasen von Chlorwasserstoff als **7**·HCl abgeschieden.

Tab. 1 zeigt, daß in Benzol die monocyclische Base **7f** (R = C₆H₅) und z. B. noch besser **7n** (R = *p*-Br-C₆H₄) von HN-Lost **6** leicht freigesetzt wird. Zusammen mit einer beträchtlichen Menge **6**·HCl kristallisiert etwas bicyclisches Chlorid **10f** (X = Cl)

Tab. 1. Isolierte Reaktionsprodukte (Mol/Mol RNCS) aus Isothiocyanaten RNCS und Bis-[2-chlor-äthyl]-amin (HN-Lost) (**6**) im Molverhältnis 1 : 1 bei 20°

R	in	Rk.-Zeit	Mol 7 ·HCl	Mol 10 (X = Cl)	Mol 6 ·HCl
C ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	24 Stdn.	0.23 a, b)	0.33 c)	
C ₆ H ₅	Benzol	165 Min.	0.31 d)	0.08 e)	0.50 e)
<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	Benzol	180 Min.	0.41 d)		
C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₂ Cl ₂	23 Stdn.	0.70 a, f)	0.21 g, h)	0.06 i)
C ₆ H ₅ CH ₂	Benzol	5 Tage			0.22 i)
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	CH ₂ Cl ₂	23 Stdn.	0.54 a, f)	0.26 c, h)	0.07 i)
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	Benzol	5 Tage			0.33 i)
CH ₃	CH ₂ Cl ₂	24 Stdn.	0.91 a)		
H	C ₂ H ₅ OH	25 Stdn.	0.79 a)		
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Benzol	2 Tage			0.49 e)

a) Liegt als **7**·HCl in Lösung vor.

b) Isoliert als Disulfid **8f** nach Cyclisieren der mit NaOH freigesetzten Base **7f** in Äther (5 Tage, 20°) zu **10f** und Alkaliabbau.

c) Nachgewiesen als Disulfid **8**.

d) Liegt als freies Imino-thiazolidin **7** in der benzolischen Lösung vor, isoliert als **7**·HCl durch Einleiten von HCl.

e) Isoliert als **6**·HClO₄.

f) Isoliert als **7**-Pikrat.

g) Isoliert als Thiol **9e**.

h) Der für eine 1:1-Reaktion zu hohe Wert ist durch einen kleinen Überschub an eingesetztem **6** verursacht.

i) Isoliert als **6**·C₂H₂O₄.

aus, das nach dem Alkaliabbau als Disulfid **8f** isoliert werden kann; ein **6**·HCl äquimolarer Teil Isothiocyanat muß unumgesetzt bleiben. In Methylenchlorid ist **6**·HCl löslich. Obwohl auch in homogener Phase ein beträchtlicher Teil **7f** von **6** freigesetzt wird und zu **10f** (X = Cl) cyclisieren kann, bleibt doch im Gegensatz zur Reaktion in Benzol ein Teil **7f** als Hydrochlorid gebunden, d. h. das Gleichgewicht

C ist weniger nach rechts verschoben. Noch weniger rechts liegt das Gleichgewicht C für **7d** ($R = CH_2CH_2C_6H_5$) und für **7e** ($R = CH_2C_6H_5$), die in homogener Reaktion vorwiegend als monocyclische Hydrochloride gebunden vorliegen, und schließlich kann man **7a**·HCl ($R = H$) und **7b**·HCl ($R = CH_3$) aus RNCS und **6** (1 : 1) in Lösung leicht darstellen.

Aus obigen Befunden folgt, daß mono- und bicyclische Salze **7** und **10** mit elektronenziehendem R am besten aus RNCS und HN-Lost **6** im Molverhältnis 1 : 2 in Benzol gewonnen werden. Man trennt ein Primärkristallisat ab, das etwas mehr als 1 Mol **6**·HCl wiegt und scheidet dann entweder **7**·HCl durch Einblasen von Chlorwasserstoff ab oder cyclisiert durch Erwärmen auf 80° bzw. durch längeres Stehenlassen bei 20° zu **10** ($X = Cl$). Auf diese Weise stellten wir zahlreiche arylsubstituierte bicyclische Chloride (**10f**—**r**) und daraus durch Einwirken von $2n$ NaOH die entsprechenden Thiole **9** sowie die Disulfide **8** her. Einige dieser Verbindungen sind stark fungistatisch wirksam¹⁶. Wenn man nur die Thiole **9** bzw. die Disulfide **8** erhalten will, ist es einfacher, das zweite Mol HN-Lost (**6**) durch ein tertiäres Amin, z. B. Triäthylamin, zu ersetzen.

Salze von **7b** und **7e** sind aus den entsprechenden Isothiocyanaten und **6** (1 : 1) in homogener Reaktion präparativ gut zugänglich. Die aus den rohen Hydrochloriden freigesetzten monocyclischen Basen cyclisieren exotherm zu **10b** bzw. **10e**. Eine als 2-Imino-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidin (**7a**) bezeichnete Verbindung ist in der Literatur beschrieben¹⁷. Sie soll durch Erhitzen molarer Mengen von KSCN und **6**·HCl in Äthanol entstanden sein und bei 188—189° schmelzen, das Pikrat bei 143—144°. Wir konnten diese Angaben nicht reproduzieren, erhielten aber **7a**·HCl in 80proz. Ausbeute aus KSCN und **6**·HCl in Äthanol von 20°. **7a**·HCl enthält 50% seines Gesamtchlors als Cl^- , schmilzt bei 39—41° und zeigt im IR-Spektrum (in KBr) die C=N-Valenzschwingung bei 1600/cm. Im Gegensatz zur leichten Bildung der 7-substituierten 2.3.6.7-Tetrahydro-5H-imidazo[2.1-b]thiazolium-Salze **10b**—**r** bereitete die Isolierung der Stammverbindung **11** Schwierigkeiten. Wir erhielten sie in geringer Ausbeute aus **7a**·HCl und wasserfreiem Triäthylamin. Das IR-Spektrum (Film) von **11** enthält die C=N-Valenzschwingung bei 1596/cm.

Mit Pikrinsäure liefert **11** ein Pikrat, dessen Schmelzpunkt mit dem eines Präparates übereinstimmt, das über **10a** ($X = Br$) aus 2-[2-Brom-äthylmercapto]- Δ^2 -imidazolin (**12**) gewonnen und folgerichtig als **10a** ($X = \text{Pikrat}$) formuliert wurde¹⁸.

Fräulein *H. Galle* danken wir für ihre fleißige Mitarbeit. Für die Aufnahme der IR-Spektren haben wir Herrn Dr. *G. Kretzschmar*, Institut für Fettchemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, zu danken.

¹⁶ *W. Weuffen* und *H. Dorn*, Pharmazie, im Druck.

¹⁷ *V. Prelog*, *G. Driza* und *V. Hanousek*, Collect. Trav. chim. Tchécoslov. **3**, 582 (1931).

¹⁸ *L. A. Cort*, J. chem. Soc. [London] **1965**, 3456.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boetius bestimmt. Da Salze von 7 beim Erhitzen cyclisieren und viele bicyclische Salze 10 in mehreren Modifikationen existieren, wurden sie bei einer bestimmten Temperatur-Gleichgewichtseinstellung (Gl.) am Regelwiderstand sowie bei einer bestimmten Anfangstemperatur aufgebracht, gekennzeichnet durch z. B. Gl. 150°/50°. Die IR-Spektren wurden mit dem Zeiss-Spektrometer UR 10 aufgenommen.

Umsetzung von Phenyl-, Benzyl- und β -Phenäthyl-isothiocyanat mit Bis-[2-chlor-äthyl]-amin (6) 1:1 in homogener Phase

Herstellung der 6-Lösung: Die Lösung von 0.100 Mol aus n-Propanol umkristallisiertem 6·HCl in 40 ccm Wasser wurde im Eis/NaCl-Bad gekühlt, im Scheidetrichter mit der eiskalten Lösung von 0.100 Mol NaOH in 16 ccm Wasser versetzt und das als Öl abgeschiedene 6 sofort auf eiskaltes Na₂SO₄ abgelassen. Die wäßr. Phase wurde viermal mit je 8 ccm Methylenchlorid ausgeschüttelt, das Öl im Methylenchloridextrakt aufgenommen, vom Na₂SO₄ filtriert und dieses mit 15 ccm Methylenchlorid gewaschen. Man trocknete die eiskalte Lösung von 6 noch 60 Min. über frischem Na₂SO₄ und wusch dieses mit 15 ccm absol. Methylenchlorid. Mit Benzol verfuhr man analog. Zur Kontrolle des Gehalts an 6 (ca. 0.095 Mol) wurde 1 ccm der Lösung mit 100 ccm Wasser versetzt und unter kräftigem Schütteln mit 0.1 n HCl gegen Methylrot titriert.

a) *Verbindungen 7f–10f:* Zur Lösung von 9.40 g (70 mMol) Phenylisothiocyanat in 30 ccm absol. Methylenchlorid tropfte man in 30 Min. unter Rühren und Kühlen mit Eis die aus 80 mMol 6·HCl hergestellte Lösung von 6 in 45 ccm Methylenchlorid, ließ 24 Stdn. bei Raumtemp. stehen und extrahierte dann mit insgesamt 40 ccm Eiswasser. Beim Versetzen des eiskalten wäßr. Extrakts mit der eiskalten Lösung von 74 mMol NaOH in 10 ccm Wasser schied sich ein Öl ab, das allmählich zu Bis-[2-(2-oxo-3-phenyl-imidazolidinyl-(1))-äthyl]-disulfid (8f)¹⁴ erstarrte. Das Gemisch wurde mit insgesamt 150 ccm Äther ausgeschüttelt, das in beiden Phasen schwerlösliche 8f abgetrennt und mit Wasser gewaschen: 5.00 g (11.3 mMol), Schmp. 155–158°. Beim Ansäuern der wäßr.-alkalischen Phase fiel kein Thiol 9f aus. Aus der über Na₂SO₄ getrockneten, 7f enthaltenden Ätherphase schieden sich nach 5-tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur 3.90 g (16.2 mMol) 7-Phenyl-2.3.6.7-tetrahydro-5H-imidazo[2.1-b]thiazolium-chlorid (10f, X = Cl)¹⁴ ab. Es wurde in 20 ccm Wasser gelöst und lieferte mit 15 ccm 2n NaOH 1.00 g (4.5 mMol) 3-[2-Mercapto-äthyl]-1-phenyl-imidazolidon-(2) (9f)¹⁴ vom Schmp. 69–71° und 1.60 g (3.6 mMol) Disulfid 8f vom Schmp. 152 bis 155°. Die mit Wasser extrahierte, über Na₂SO₄ getrocknete Methylenchloridphase ergab nach Einengen i. Vak. und 15 Stdn. Stehenlassen bei 20° 3.3 g Rückstand, der noch eine kleine Menge 10f enthielt, das mit Wasser herausgelöst und als 8f (0.3 g = 0.7 mMol) nachgewiesen wurde.

Nachdem aus dem Rückstand die basischen Bestandteile mit verd. Salzsäure und Wasser abgetrennt waren, wurde er in Äther aufgenommen und über Na₂SO₄ getrocknet. Er enthielt 2.70 g (0.29 Mol/Mol eingesetztes C₆H₅NCS) unumgesetztes Phenylisothiocyanat, Sdp.₁₃ 85–90°.

b) *Verbindungen 7e–10e:* Die Lösung von 2.98 g (20 mMol) Benzylisothiocyanat in 10 ccm absol. Methylenchlorid ließ man mit der aus 22 mMol 6·HCl hergestellten Lösung von 6 50 Min. im Eisbad und 23 Stdn. bei Raumtemp. reagieren. Nach Einengen i. Vak. unter Feuchtigkeitsausschluß verblieben 6.10 g eines Öls, das aus 6·HCl, 7e·HCl und 10e (X = Cl) bestand. Aus der Lösung von 0.304 g davon in 5.0 ccm Äthanol kristallisierten nach Zusatz

von 0.350 g *Pikrinsäure* in 5.0 ccm heißem Äthanol 0.337 g (0.70 Mol/Mol eingesetztes $C_6H_5CH_2NCS$) Pikrat von 2-Benzylimino-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidin (**7e**) in derben Prismen vom Schmp. 132–134° aus (Analyse s. Tab. 3).

Die Lösung von 5.8 g des obigen Öls in 10 ccm Wasser wurde durch Ausschütteln mit Äther geklärt und blieb nach Zugabe von 20 ccm 2*n* NaOH 20 Min. bei Raumtemp. stehen. Das dabei ausgeschiedene Öl (**7e** und **6**) wurde in 80 ccm Äther aufgenommen. Aus der mit Na_2SO_4 getrockneten Lösung schieden sich nach 6 Tagen bei 20° 2.05 g 7-Benzyl-2.3.6.7-tetrahydro-5H-imidazo[2.1-b]thiazolium-chlorid-hydrat (**10e**· H_2O , X = Cl), nach 26 Stdn. weitere 0.10 g **10e**· H_2O (X = Cl) ab, zusammen 8.1 mMol (0.41 Mol/Mol eingesetztes $C_6H_5CH_2NCS$). Beim Einleiten von HCl-Gas in die ätherische Mutterlauge davon fielen 0.30 g rohes **6**·HCl aus, das mit äthanol. Oxalsäure-Lösung in 0.24 g **6**-Oxalat (0.06 Mol/Mol eingesetztes $C_6H_5CH_2NCS$) vom Schmp. 200–205° übergeführt wurde. Das rohe, sekundär gebildete **10e**· H_2O (X = Cl) ergab mit äthanolischer *Pikrinsäure* **10e** (X = *Pikrat*), das aus Äthanol in dicken Quadern vom Schmp. 82–84° kristallisierte. Die Hauptmenge des rohen **10e**· H_2O (X = Cl) lieferte mit 2*n* NaOH (20 Min., 20°) 50% 3-[2-Mercapto-äthyl]-1-benzyl-imidazolidon-(2) (**9e**).

Die mit Äther von **7e** und **6** befreite wäbr.-alkalische Phase enthielt das Natriumsalz von **9e** gelöst, das aus dem im Primärgemisch enthaltenen **10e** (X = Cl) entstand. **9e** wurde daraus mit 2*n* HCl freigesetzt und ausgeäthert. Nach Trocknen der äther. Lösung über Na_2SO_4 und Einengen i. Vak. verblieben 0.95 g kristallines **9e** (0.21 Mol/Mol eingesetztes $C_6H_5CH_2NCS$) vom Schmp. 30–34°, aus Äther Schmp. 33–35°.

c) Verbindungen **7d**–**10d**: β -Phenäthylisothiocyanat und **6** wurden analog b) umgesetzt. Aus einer Probe des Gemisches von **6**·HCl, **7d**·HCl und **10d** (X = Cl) kristallisierte mit äthanol. *Pikrinsäure* das Pikrat von 2-[β -Phenäthylimino]-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidin (**7d**) (0.54 Mol/Mol eingesetztes $C_6H_5CH_2CH_2NCS$) aus. Es kristallisiert aus Äthanol mit 0.5 Mol C_2H_5OH in Quadern vom Schmp. 89–91°, die sich beim langsamen Erhitzen auf dem offenen Objektträger (Gl. 100°) in die kristalläthanolfreie Verbindung vom Schmp. 99–101° umwandeln.

Der alkalisierten wäbr. Lösung des Gemisches wurden **7d** und **6** mit Äther entzogen und dann in der Lösung das aus 7-[β -Phenäthyl]-2.3.6.7-tetrahydro-5H-imidazo[2.1-b]thiazolium-chlorid (**10d**, X = Cl) gebildete Natriumsalz von **9d** mit 0.1*n* Jod-Lösung zu Bis-[2-(2-oxo-3-phenäthyl-imidazolidinyl)-(1)-äthyl]-disulfid (**8d**) (0.13 Mol/Mol des eingesetzten $C_6H_5CH_2CH_2NCS$) oxydiert, Schmp. 89–92°, aus Methanol Schmp. 92–93°. Aus dem Ätherextrakt schieden sich nach 7 Tagen bei 20° 3.50 g **10d** (X = Cl) (0.46 Mol/Mol eingesetztes $C_6H_5CH_2CH_2NCS$) ab, das mit 2*n* NaOH (20 Min., 20°) zu 50% **9d** vom Schmp. 32.5–34.5° (aus Äther) abgebaut wurde.

Aus der wäbr. Lösung von **10d** (X = Cl) fällte Natriumperchlorat **10d** (X = ClO_4), aus Äthanol rechteckige Prismen vom Schmp. 102–103°.

Aus der äther. Mutterlauge des sekundär gebildeten **10d** (X = Cl) fiel beim Einleiten von HCl-Gas rohes **6**·HCl, das mit äthanol. Oxalsäure **6**-Oxalat (0.07 Mol/Mol eingesetztes $C_6H_5CH_2CH_2NCS$) vom Schmp. 200–204° lieferte.

Umsetzung von Aryl-isothiocyanaten mit HN-Lost (**6**) 1 : 2 in Benzol

a) Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 7-Aryl-2.3.6.7-tetrahydro-5H-imidazo[2.1-b]thiazolium-chloriden **10**: Der Lösung von 40 mMol *Senföl* in 20 ccm absol. Benzol fügt man in 15 Min. unter Rühren und Kühlen mit Eis die aus 86 mMol **6**·HCl frisch hergestellte Lösung von **6** in 80 ccm Benzol zu, rührt nach (Zeit A und Temperatur s. Tab. 2), saugt das zusammen mit wenig **10** (X = Cl) abgeschiedene **6**·HCl ab und wäscht es mit 20 ccm absol. Benzol.

Das im benzolischen Filtrat enthaltene **7** cyclisiert unter den in Tab. 2 angegebenen Bedingungen (Zeit B, Temperatur). Die Cyclisierung erfolgt in allen Fällen auch in 2–3 Stdn. bei 80°. Das auskristallisierte **10** (X = Cl) wird mit absol. Benzol und absol. Äther gewaschen. Es ist leicht löslich in Wasser, Methanol und Äthanol, löslich in Methylenchlorid und Chloroform (außer **10 o**, X = Cl), wenig löslich in Aceton und sehr wenig in Äther, Benzol und Petroläther.

b) 2-[4-Brom-phenylimino]-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidin-hydrochlorid (**7 n**·HCl): 20 mMol 4-Brom-phenylisothiocyanat und **6** (aus 43 mMol **6**·HCl) mischte man wie unter a), trennte die nach 3 Stdn. Rühren bei Raumtemp. und weiteren 30 Min. im Eisbad abgeschiedenen Kristalle schnell ab, leitete in die eiskalte Lösung sofort trockenen Chlorwasserstoff und wusch das kristallin ausfallende **7 n**·HCl mit absol. Benzol und Äther, Ausb. 4.5 g (63%). **7 n**·HCl beginnt bei 120° zu schmelzen, kristallisiert bei weiterem Erhitzen unter HCl-Abgabe und zeigt dann den Schmp. von **10 n** (X = Cl). IR (KBr): starke C=N-Valenzschwingung bei 1627/cm. Zur Analyse wurde aus Äthanol/Aceton (2 : 1) umkristallisiert.

Das Perchlorat von **7 n** kristallisiert aus Methylenchlorid/Äthanol in glänzenden Blättchen, die zwischen 120 und 155° schmelzen. Die erstarrte Schmelze zeigt bei erneutem Erhitzen den Schmp. von **10 n** (X = ClO₄). Das aus der wäßr. Lösung von **7 n**·HCl mit der ber. Menge NaOH freigesetzte und in Chloroform aufgenommene **7 n** cyclisierte nach Abziehen des Chloroforms i. Vak. spontan zu 96% 7-[4-Brom-phenyl]-2.3.6.7-tetrahydro-5H-imidazo[2.1-b]-thiazolium-chlorid (**10 n**, X = Cl).

Umsetzung von Benzyl-, β -Phenäthyl- und Cyclohexylisothiocyanat mit HN-Lost (**6**) 1 : 1 in Benzol: In 3 Stdn. wurde zur Lösung von 30 mMol des Senföls in 150 ccm absol. Benzol die Lösung von **6** (aus 33 mMol **6**·HCl) in 50 ccm Benzol getropft. Für Cyclohexylisothiocyanat wurde nur 20% der Benzolmenge verwendet. Das nach 5 Tagen bei Raumtemp. mit Benzyl- bzw. β -Phenäthylsenföl entstandene Öl wurde aus absol. Äthanol mit dem zwölffachen Volumen absol. Äther umgefällt, Ausb. 7.60 g bzw. 6.60 g; je 1.00 g der Öle lieferte mit 0.5 g Oxalsäure·2H₂O in 5 ccm Äthanol 0.185 g (0.22 Mol/Mol eingesetztes Benzylisothiocyanat) bzw. 0.314 g **6**-Oxalat (0.33 Mol/Mol eingesetztes β -Phenäthylisothiocyanat, wobei eine **6**-Oxalat-Ausb. von 90% angenommen wurde). Cyclohexylsenföl ergab nach 2 Tagen ein farbloses Pulver (5.64 g), das mit absol. Benzol und absol. Petroläther gewaschen wurde; mit HClO₄ (d = 1.67) fielen aus 3.00 g davon 1.40 g **6**·HClO₄¹⁴) (0.49 Mol/Mol eingesetztes Cyclohexylisothiocyanat, vorausgesetzt, daß 80% von **6**·HCl in **6**·HClO₄ übergingen), aus Äthanol rechteckige Blättchen vom Schmp. 169–171°.

Bis-[2-chlor-äthyl]-amin-oxalat (**6**·C₂H₂O₄): Der aus 1.785 g (10 mMol) **6**·HCl, 1.785 g Oxalsäure·2H₂O und 5.7 ccm absol. Äthanol erhaltene farblose Kristallbrei wurde mit 3 ccm absol. Äthanol und absol. Äther gewaschen und i. Vak. über P₄O₁₀ bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausb. 2.068 g (89.2%), Schmp. (Gl. 240°/100°) 204–206°. Nach Aufkochen mit 5.7 ccm absol. Äthanol, Abkühlen auf 30° und Waschen der farblosen Kristalle mit 3 ccm absol. Äthanol und Äther erhielt man 1.967 g **6**·C₂H₂O₄ vom Schmp. 204–206°, nach Wiederholung dieses Vorgangs 1.962 g vom gleichen Schmp.

C₄H₁₀Cl₂N₂C₂H₂O₄ (232.1) Ber. C 31.05 H 4.78 Cl 30.56 Gef. C 31.35 H 4.88 Cl 30.55

2-Imino-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidin-hydrochlorid (**7 a**·HCl): Die Mischung von 35.7 g (0.50 Mol) **6**·HCl, 19.4 g (0.50 Mol) KSCN und 240 ccm absol. Äthanol wurde 25 Stdn. bei 20° geschüttelt, 3 Min. im Bad von 50° erwärmt und dann vom abgeschiedenen KCl (14.9 g) abgesaugt. Der feste Rückstand der i. Vak. eingeengten äthanol. Lösung wurde in 20 ccm absol. Äthanol von 20–30° gelöst. Bei –10° kristallisierten 32.5 g (80%) **7 a**·HCl, die mit absol. Äther gewaschen wurden, Schmp. 39–41°.

Tab. 2. Darstellung und Eigenschaften der 7-Aryl-2,3,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-b]thiazolium-chloride **10g-i**, **10l-r** (X = Cl)

	Zeit A Temp.	Zeit B Temp.	Ausb. ^{a)} % 10	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N	Cl ^{b)}	H ₂ O ^{c)}
10g	3.5 Stdn. 0°	5 Tage, 20° +12 Tage, 20°	82.5 9.7	68—77° Nadeln ^{d)}	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ S ₂ Cl · 1.5 H ₂ O (281.8)	Ber. 51.15 Gef. 50.86	6.44 6.33	9.94 9.92	12.58 12.52	9.59 9.95
10h	3.5 Stdn. 0°	24 Stdn., 20° + 6 Tage, 20°	62.4 29.6	e)	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ S ₂ Cl (254.8)					
10i	2 Stdn. 20°f)	2 Stdn., 80°	71.4	38—40° Prismen ^{e)}	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ S ₂ Cl · 2 H ₂ O (290.8)	Ber. 49.56 Gef. 49.66	6.58 6.84	9.64 9.87		12.39 12.06
10l	225 Min. 20°	40 Stdn., 20° + 50 Stdn., 20°	61.3 12.3	45—46° Nadeln ^{h)}	C ₁₁ H ₁₂ FN ₂ S ₂ Cl · 2.5 H ₂ O (303.8)	Ber. 43.49 Gef. 43.16	5.64 5.80	9.22 9.43	11.67 11.68	14.83 15.21
10m	3 Stdn. 20°	3 Tage, 20° + 150 Min., 80°	63.8 27.2	155—160° Prismen ^{l)}	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₂ S ₂ Cl · 1 H ₂ O (293.2)	Ber. 45.06 Gef. 44.80	4.82 4.77	9.55 9.40	24.18 24.49	6.15 6.20
10n	3 Stdn. 20°	6 Tage, 20° + 12 Tage, 20°	80.5 8.6	260—267° Prismen ^{k)}	C ₁₁ H ₁₂ BrN ₂ S ₂ Cl · 1 H ₂ O (337.7) ^{l)}	Ber. 39.12 Gef. 38.45	4.18 3.98	8.30 8.48	10.50 10.86	5.34 5.45
10o	3 Stdn. 20°	3 Stdn., 80°	86.2	285—287° Prismen ^{m)}	C ₁₁ H ₁₂ JN ₂ S ₂ Cl (366.7) ⁿ⁾	Ber. 36.03 Gef. 36.15	3.30 3.53	7.64 7.48	9.67 9.86	
10p	150 Min. 0°	2 Stdn., 80°	92.4	69—71° o)	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ OS ₂ Cl · 1 H ₂ O (288.8)	Ber. 49.90 Gef. 50.01	5.93 5.72	9.70 9.93	12.28 12.61	6.24 6.31
10r	150 Min. 20°	6 Tage, 20° + 12 Tage, 20°	72.2 19.7	225—228° Quader ^{p)}	C ₁₅ H ₁₅ N ₂ S ₂ Cl · 0.5 H ₂ O (299.8)	Ber. 60.09 Gef. 60.25	5.38 5.50	9.35 9.32	11.83 11.84	3.01 3.44

a) Die Salze **10** (X = Cl) wurden unter Wasserausschluß kristallwasserfrei erhalten; meist wurden sie offen bei Raumtemp. getrocknet, wobei sie die angegebenen Mengen Kristallwasser aus der Luft aufnahmen. b) **10** (X = Cl) wurde in Wasser gelöst und Cl[⊖] potentiometrisch mit 0.02*n* AgNO₃ bestimmt; bei halogensubstituierten Verbindungen wurde außerdem Gesamthalogen bestimmt. c) Bestimmt mit Karl-Fischer-Lösung. d) Aus Äthanol/Aceton/Äther (1 : 4 : 7). e) **10h** (X = Cl) ist stark hygroskopisch. f) Ausgefälltes 6·HCl enthält 0.17 Mol **10i** (X = Cl), isoliert nach Alkalibau und Oxydieren mit Jod als 8 i. g) Aus *n*-Propanol/Aceton/Äther (1 : 4 : 2) und einigen Tropfen Wasser; die Schmelze (Gl. 100°/27°) kristallisiert und schmilzt erneut bei 48—50°, erstarrt dann wieder zu eisblumenartigen Kristallen, die sich nochmals bei 142—150° in Prismen vom Schmp. 175—178° umwandeln. h) Aus Äthanol/Aceton/Äther (1 : 3 : 3); die Schmelze kristallisiert zu Nadeln, Schmp. 86.5—87.5° (Gl. 100°/30°). i) Schmp. von wasserfreiem **10m** (X = Cl) 223—225° (Gl. 250°/110°). k) Aus Äthanol/Aceton (3 : 5); nimmt an der Luft 1 H₂O auf, das sich i. Vak. über P₄O₁₀ reversibel entfernen läßt. l) Ber. Br. 23.66 Gef. Br. 23.30. m) Aus Äthanol. n) Ber. J 34.61 Gef. J 34.41. o) Aus *n*-Propanol/Aceton/Äther (1 : 6 : 1) und einigen Tropfen Wasser; kristallwasserfreies **10p** (X = Cl) schmilzt bei 169—171°. p) Aus Äthanol/Aceton (1 : 4).

Tab. 3. Salze von 2-Imino-3-[2-chlor-äthyl]-thiazolidinen (7 · HX)

-3-[2-chlor-äthyl]- thiazolidin	X	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse				
				C	H	N	Cl	
2-Imino- (7a)	Cl	39–41° a)	C ₅ H ₁₀ ClN ₂ SJCl (201.1) ^{b)}	Ber.	29.86	5.01	13.93	35.26
				Gef.	29.52	4.79	14.10	35.23
2-Methylimino- (7b)	Pikrat	126–128° Prismen ^{a)}	C ₆ H ₁₂ ClN ₂ SJClC ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (407.8)	Ber.	35.34	3.46	17.18	
				Gef.	35.56	3.40	17.08	
2-[β-Phenäthyl- imino]- (7d)	Pikrat	99–101°	C ₁₃ H ₁₈ ClN ₂ SJClC ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (497.9)	Ber.	45.83	4.05	14.06	7.12
				Gef.	46.14	4.30	13.96	7.36
7d	Pikrat	89–91° Quader ^{a)}	C ₁₃ H ₁₈ ClN ₂ SJClC ₆ H ₂ N ₃ O ₇ · 0.5 C ₂ H ₅ OH (521.0)	Ber.	46.10	4.45	13.44	6.81
				Gef.	46.34	4.11	13.36	6.79
2-Benzylimino- (7e)	Pikrat	132–134° Prismen ^{a)}	C ₁₂ H ₁₆ ClN ₂ SJClC ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (483.9)	Ber.	44.68	3.75	14.47	7.33
				Gef.	44.98	3.67	14.49	7.61
2-[4-Brom-phenyl- imino]- (7n)	Cl	ab 120° ^{c)}	C ₁₁ H ₁₃ BrClN ₂ SJCl (356.1)	Ber.	37.10	3.68	7.87	
				Gef.	36.98	3.56	7.81	
7n	ClO ₄	ab 120° ^{d)}	C ₁₁ H ₁₃ BrClN ₂ SJClO ₄ (420.1)	Ber.	31.44	3.12		16.88
				Gef.	31.13	3.30		16.32

a) Aus Äthanol.

b) In einer frisch in Wasser gelösten Probe wurde Cl⁻ mit 0.02 N AgNO₃ potentiometrisch titriert, Ber. Cl⁻ @ 17.63 Gef. Cl⁻ @ 18.57.

c) Cyclisierung zu 10 n (X = Cl).

d) Cyclisierung zu 10 n (X = ClO₄).

2.3.5.6-Tetrahydro-imidazo[2.1-b]thiazol (11): Der Suspension von 20.1 g (0.10 Mol) über P₄O₁₀ getrocknetem 7a · HCl in 100 ccm absol. Benzol wurden 27.8 ccm (0.20 Mol) wasserfreies Triäthylamin zugesetzt. Die entstandene trübe Lösung wurde unter Rühren in einem Bad erhitzt, das in 20 Min. auf 90° gebracht und weitere 60 Min. auf 90° gehalten wurde. Dabei schied sich ein festes, gelbes Produkt (26.8 g) ab, das mit 30 ccm heißem Benzol gewaschen wurde. Das i. Vak. eingeeengte Filtrat hinterließ 6.8 g eines gelblichen Öls, das aus einem Bad von 100° bei 0.01 Torr destilliert wurde. Bei 62–64° gingen 0.52 g (4.0%) 11 über, n_D²⁰ 1.5710, das bei –10° zu farblosen Kristallen vom Schmp. 26–28° erstarrte.

C₅H₈N₂S (128.2) Ber. C 46.84 H 6.29 Gef. C 46.47 H 7.06

2.3.6.7-Tetrahydro-5H-imidazo[2.1-b]thiazolium-pikrat (10a, X = Pikrat): Aus 11 in Wasser mit Pikrinsäure; aus Äthylenglykol-monomethyläther gelbe Nadeln vom Schmp. 175–177° (Gl. 250°/70°).

7-Methyl-2.3.6.7-tetrahydro-5H-imidazo[2.1-b]thiazolium-Salze (10b): Die aus 0.20 Mol Methylisothiocyanat und 6 (aus 0.22 Mol 6 · HCl) in Methylenchlorid nach 24 Stdn. bei Raumtemp. erhaltene Lösung von 7b · HCl wurde mit insgesamt 150 ccm Eiswasser ausgeschüttelt, aus der eiskalten Lösung mit 8.0 g NaOH in 30 ccm Wasser 7b freigesetzt, dieses in 200 ccm Äther aufgenommen und im Eis/NaCl-Bad 40 Min. über Na₂SO₄ getrocknet. Nach 4 Tagen hatten sich aus der äther. Lösung 17.5 g (49%) 10b (X = Cl) ölig abgeschieden. Dieses Produkt lieferte beim Alkaliabbau 95.2% 1-Methyl-3-[2-mercapto-äthyl]-imidazolidon-(2) (9b). 1.00 g öliges 10b (X = Cl) ergaben mit 1.40 g Pikrinsäure in Äthanol 1.80 g (86%) 10b (X = Pikrat), aus Äthanol Rhomben vom Schmp. 88–89°.

7-Benzyl-2.3.6.7-tetrahydro-5H-imidazo[2.1-b]thiazolium-Salze (10e): Zur Lösung von 2.98 g (20 mMol) Benzylisothiocyanat und 2.78 ccm (20 mMol) Triäthylamin in 10 ccm absol. Benzol tropfte man unter Rühren und Kühlen mit Eis in 15 Min. 18 ccm benzol. Lösung von 6 (aus 22 mMol 6 · HCl). Die ausgeschiedenen Kristalle (2.90 g) wurden mit 10 ccm absol. Benzol gewaschen. Aus der 7e enthaltenden benzol. Lösung fiel nach 2 Stdn. bei Raumtemp.

eine kristalline Fraktion von 1.40 g **10e** ($X = Cl$), nach 10 Tagen bei Raumtemp. eine weitere ölige Fraktion von 3.25 g **10e** ($X = Cl$), die mit absol. Benzol gewaschen wurde und im Exsikator über Calciumchlorid allmählich kristallisierte, zusammen 0.86 Mol **10e** ($X = Cl$)/Mol eingesetztes Benzylsenfö. Aus absol. Methanol/Äther farblose Prismen, die an der Luft schnell zerlaufen. Eine über Calciumchlorid aufbewahrte Probe enthält ca. 1 Mol Kristallwasser. Mit Äthanol. *Pikrinsäure* entstand aus **10e** ($X = Cl$) das *Pikrat*, aus Äthanol Prismen vom Schmp. 82.5–84°. Der Alkaliabbau von rohem **10e** ($X = Cl$) ergab 94% 3-[2-Mercapto-äthyl]-1-benzyl-imidazolidon-(2) (**9e**).

Alkaliabbau der 2.3.6.7-Tetrahydro-5H-imidazo[2.1-b]thiazolium-Salze 10

a) *Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 1-substituierten 3-[2-Mercapto-äthyl]-imidazolidon-(2) (9b–e, 9i, 9l–p)*: Beim Zugeben von 20 ccm $nNaOH$ zur Lösung von 10 mMol **10** ($X = Cl$) in 20 ccm Wasser fällt meist die **10** entsprechende Base oder Pseudobase als dicker, farbloser Niederschlag aus, der nach 5–15 Min. Schütteln im verschlossenen Gefäß bei 0–20° unter Bildung des Natriumsalzes von **9** in Lösung geht. Dabei scheiden sich kleine Mengen *Disulfid 8* ab, die durch Absaugen oder durch Ausschütteln mit Chloroform abgetrennt werden. Beim Ansäuern der alkalischen **9**-Lösung mit eiskalter $2n HCl$ fallen die Verbindungen **9** (außer **9b**) kristallin aus und können durch schnelles Umfällen aus eiskalter $2n NaOH$ mit eiskalter $2n HCl$ oder durch Umkristallisieren aus Methanol oder Äther gereinigt werden. **9d** wurde aus der angesäuerten Lösung des Natriumsalzes mit Äther, **9b** mit Chloroform extrahiert. Die Ausbeuten an Thiolen **9** und Disulfiden **8** betragen 89–98%. Man kann auch 10 mMol **10** ($X = Cl$) mit 13 ccm $2n NaOH$ 1–3 Min. auf 50–60° erwärmen und die Lösung sofort auf Eis und konz. Salzsäure gießen, Ausb. 97% **9**. Die Thiole **9** sind in den üblichen organischen Lösungsmitteln außer Petroläther leicht, in Wasser (bis auf **9b**) wenig löslich. In Chloroform/Methanol/Wasser oder in Wasser verbrauchen sie 99% der ber. Menge $0.1n$ Jodlösung (s. Tab. 5).

b) *Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 3-substituierten Bis-[2-(2-oxo-imidazolidinyl-(1))-äthyl]-disulfiden (8)*: Man setzt der Lösung von **9** in $2n NaOH$ oder in Methanol bei kleinen Ansätzen die ber. Menge $0.1n$ Jod-Lösung (in wäbr. KJ-Lösung), bei großen Ansätzen die Lösung von 0.5 Mol J_2 /Mol eingesetztes **10** ($X = Cl$) in Chloroform zu und schüttelt bei 20–40°, bis das Jod verbraucht ist. Das kristalline *Disulfid* wird mit Wasser gewaschen und aus Chloroform/Äthanol (**8h, i, k, n, o**), Acetonitril (**8m, p**), Methanol (**8c, d, l**) bzw. Isopropylalkohol (**8r**) umkristallisiert, Ausbeuten 92–98%. Die Disulfide **8** sind in Methylenechlorid und Chloroform gut, in den übrigen üblichen organischen Lösungsmitteln und in Wasser wenig löslich (s. Tab. 6).

c) *Bis-[2-(2-oxo-3-phenäthyl-imidazolidinyl-(1))-äthyl]-disulfid (8d) sowie 8k und 9e*: Zu 9.80 g (60 mMol) β -Phenäthylisothiocyanat und 10.71 g (60 mMol) $6 \cdot HCl$ in 20 ccm absol. Methylenechlorid tropfte man unter Rühren und Kühlen mit Eis in 20 Min. 16.70 ccm (0.12 Mol) *Triäthylamin*, rührte 2 Stdn. im Eisbad, 6 Stdn. bei 20° und 3–4 Stdn. im Bad von 50° nach und schüttelte dann mit 75 ccm Wasser aus. Die wäbr. Phase wurde mit 15 ccm Äther geklärt, unter Kühlen mit 0.24 Mol $NaOH$ in 20 ccm Wasser versetzt, das sich bald abscheidende *Disulfid 8d* in Chloroform oder Methylenechlorid aufgenommen, der Extrakt mit $2n HCl$, $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Er hinterließ nach Einengen i. Vak. 13.5 g (90%) **8d**. Aus der angesäuerten wäbr.-alkalischen Phase wurden mit Chloroform 0.8 g (5.0%) rohes **9d** ausgeschüttelt, das mit Jod gemäß b) zu **8d** oxydiert wurde.

Aus 4-Äthyl-phenylisothiocyanat, dargestellt nach der modifizierten Kaluza-Synthese¹⁹⁾, Sdp.₁₁ 127–129°, erhielten wir analog 48% **8k** und praktisch kein Thiol **9k**. 1-Amino-4-äthyl-benzol erhielten wir durch Hydrieren von 1-Äthyl-4-nitro-benzol in Methanol mit Raney-Nickel bei 60° und 100 at, Sdp.₁₁ 97–98°, Ausb. 86%.

¹⁹⁾ J. E. Hodgkins und W. P. Reeves, J. org. Chemistry **29**, 3098 (1964).

Tab. 4. 7-Substituierte 2.3.6.7-Tetrahydro-5*H*-imidazo[2.1-*b*]thiazolium-Salze 10

	X	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
10a	Pikrat	175–177°	C ₅ H ₉ N ₂ S]C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (357.3)	Ber. 36.98 Gef. 37.25	3.10 3.17	19.60 19.44
10b	Pikrat	88–89°	C ₆ H ₁₁ N ₂ S]C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (371.3)	Ber. 38.82 Gef. 39.00	3.53 3.59	18.86 18.63
10d	ClO ₄	102–103°	C ₁₃ H ₁₇ N ₂ S]ClO ₄ (332.8)	Ber. 46.92 Gef. 46.98	5.15 5.40	8.42 8.09
10e	Cl		C ₁₂ H ₁₅ N ₂ S]Cl · H ₂ O (272.8) a)	Ber. Gef.		10.29 10.39
10e	Pikrat	82–84°	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ S]C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (447.4)	Ber. 48.32 Gef. 48.59	3.83 4.10	15.65 15.27
10g	Pikrat	130–131° ^{b)} Rhomboeder	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ S]C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (447.4)	Ber. 48.32 Gef. 48.51	3.83 3.74	
10g	ClO ₄	158–160° ^{c)} Prismen	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ S]ClO ₄ (318.8)	Ber. 45.21 Gef. 45.18	4.74 5.01	8.79 8.86
10h	Pikrat	108–109.5° ^{b)} Hexaeder	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ S]C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (447.4)	Ber. 48.32 Gef. 48.61	3.83 4.00	15.65 15.50
10h	ClO ₄	71–72° ^{c)} Blättchen	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ S]ClO ₄ (318.8)	Ber. 45.21 Gef. 45.47	4.74 4.56	8.79 8.67
10i	Pikrat	74–76° ^{b)} 110.5–111.5°	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ S]C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (447.4)	Ber. 48.32 Gef. 48.57	3.83 3.81	15.65 15.53
10i	ClO ₄	120–122° ^{d)} Nadeln	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ S]ClO ₄ (318.8)	Ber. 45.21 Gef. 45.03	4.74 4.49	8.79 9.11
10m	Pikrat	123–123.5° ^{b)} Prismen	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₂ S]C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (467.9)	Ber. 43.64 Gef. 43.90	3.01 3.04	14.97 15.13
10m	ClO ₄	172–173° ^{c)} Blättchen	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₂ S]ClO ₄ (339.2)	Ber. 38.95 Gef. 39.03	3.57 3.42	8.26 8.29
10n	Pikrat	147–149° ^{b)} Prismen	C ₁₁ H ₁₂ BrN ₂ S]C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (512.3)	Ber. 39.86 Gef. 39.81	2.76 2.55	
10n	ClO ₄	192–193° ^{c)} Prismen	C ₁₁ H ₁₂ BrN ₂ S]ClO ₄ (383.7)	Ber. 34.43 Gef. 34.76	3.15 3.37	7.30 7.33
10o	Pikrat	165–166.5° ^{b)} Blättchen	C ₁₁ H ₁₂ JN ₂ S]C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (559.3)	Ber. 36.50 Gef. 36.75	2.52 2.51	12.52 12.43
10o	ClO ₄	210–212° ^{c)} Nadeln	C ₁₁ H ₁₂ JN ₂ S]ClO ₄ (430.7)	Ber. 30.67 Gef. 30.30	2.81 3.02	
10p	Pikrat	119–120° ^{b)} Nadeln	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ OS]C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (463.4)	Ber. 46.65 Gef. 46.94	3.70 3.87	15.11 14.88
10p	ClO ₄	136–137° ^{d)} Nadeln	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ OS]ClO ₄ (334.8)	Ber. 43.05 Gef. 43.13	4.51 4.18	8.37 8.24
10r	Pikrat	147–149° ^{b)} Quader	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ S]C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (483.5)	Ber. 52.16 Gef. 51.70	3.54 3.32	14.48 14.41
10r	ClO ₄	209–211° ^{e)} Blättchen	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ S]ClO ₄ (354.8)	Ber. 50.78 Gef. 50.84	4.26 4.34	7.89 7.69

a) Eine Probe wurde in Wasser gelöst und Cl[⊖] mit 0.02*n* AgNO₃ potentiometrisch titriert, Ber. Cl[⊖] 13.00 Gef. Cl[⊖] 13.41.

b) Aus 10 (X = Cl) mit äthanolischer Pikrinsäure, umkristallisiert aus Äthanol.

c) Aus der äthanolischen Lösung von 10 (X = Cl) mit 70proz. Perchlorsäure oder wäfr. NaClO₄, umkristallisiert aus Äthanol^{d)}, Methylenchlorid/Äther^{d)} oder Acetonitril/Äther^{e)}.

Benzylisothiocyanat wurde analog 4 Tage bei Raumtemp. umgesetzt. Der Abbau mit eis-kalter 2*n* NaOH lieferte in diesem Falle neben wenig *Bis*-[2-(2-oxo-3-benzyl-imidazolidinyl-(1))-äthyl]-disulfid (8e) 61% kristallines 3-[2-Mercapto-äthyl]-1-benzyl-imidazolidon-(2) (9e), das aus der angesäuerten wäfr.-alkalischen Phase mit Methylenchlorid extrahiert wurde.

Tab. 5. 1-Substituierte 3-[2-Mercapto-äthyl]-imidazolidone-(2)

-imidazolidon-(2)	Schmp. (Sdp.)	$\nu(\text{CO})$ [cm ⁻¹]	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	S
1-Methyl-3-[2-mercapto-äthyl]- (9b)	(86–87°/ 0.02 Torr) ^{a)}	1708 (CCl ₄)	C ₆ H ₁₂ N ₂ OS (160.3)	Ber. 44.96 Gef. 45.77	7.54 7.66	17.48 17.59	20.00 20.34
3-[2-Mercapto-äthyl]-1-cyclohexyl- (9e)	68–69° Nadeln	1683 (KBr)	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ OS (228.4)	Ber. 57.86 Gef. 57.65	8.83 8.86	12.27 12.21	14.04 14.35
3-[2-Mercapto-äthyl]-1-phenäthyl- (9d)	32.5–34.5°	1687 (KBr)	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ OS (250.4)	Ber. 62.35 Gef. 62.50	7.25 7.53	11.19 10.72	12.81 12.84
3-[2-Mercapto-äthyl]-1-benzyl- (9e)	33–35°	1700 (KBr)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ OS (236.3)	Ber. 60.99 Gef. 60.84	6.82 7.12	11.85 11.64	13.57 13.78
3-[2-Mercapto-äthyl]-1- <i>p</i> -tolyl- (9i)	64.5–66°	1698 (KBr)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ OS (236.3)	Ber. 60.99 Gef. 60.67	6.82 6.56	11.85 11.62	13.57 13.69
3-[2-Mercapto-äthyl]-1-[4-fluor-phenyl]- (9l)	92.5° Blättchen	1692 (KBr)	C ₁₁ H ₁₃ FN ₂ OS (240.3)	Ber. 54.98 Gef. 55.52	5.45 5.71	11.66 11.72	
3-[2-Mercapto-äthyl]-1-[4-chlor-phenyl]- (9m)	103–107° Blättchen	1695 (KBr)	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₂ OS (256.8)	Ber. 51.44 Gef. 51.26	5.10 4.86	10.91 11.02	
3-[2-Mercapto-äthyl]-1-[4-brom-phenyl]- (9n)	115–116° Blättchen	1698 (KBr)	C ₁₁ H ₁₃ BrN ₂ OS (301.2)	Ber. 43.86 Gef. 43.73	4.35 4.18	9.30 9.20	
3-[2-Mercapto-äthyl]-1-[4-jod-phenyl]- (9o)	110–111° Blättchen	1692 (KBr)	C ₁₁ H ₁₃ IN ₂ OS (348.2)	Ber. 43.86 Gef. 43.73	4.35 4.18	9.30 9.20	8.05 8.28 9.21 9.77
3-[2-Mercapto-äthyl]-1-[4-methoxy-phenyl]- (9p)	90–91.5° Nadeln	1684 (KBr)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ S (252.3)	Ber. 57.12 Gef. 56.82	6.39 6.60	11.10 10.99	

a) n_D^{25} 1.5266.

Tab. 6. 3-Substituierte Bis-[2-(2-oxo-imidazolidinyl-(1))-äthyl]-disulfide

-disulfid	Schmp.	$\nu(\text{CO})$ [cm ⁻¹]	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	S
Bis-[2-(2-oxo-3-cyclohexyl-imidazolidinyl-(1))-äthyl]- (8c)	87–88° Blättchen	1682 (KBr)	C ₂₂ H ₃₈ N ₄ O ₂ S ₂ (454.7)	Ber. 58.11 Gef. 58.67	8.42 8.30	14.10 14.31	
Bis-[2-(2-oxo-3-phenäthyl-imidazolidinyl-(1))-äthyl]- (8d)	92–93° Blättchen	1685 (KBr)	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₂ S ₂ (498.7)	Ber. 62.62 Gef. 62.50	6.87 6.96	11.24 11.12	12.86 13.12
Bis-[2-(2-oxo-3- <i>m</i> -tolyl-imidazolidinyl-(1))-äthyl]- (8h)	129–130° Blättchen	1692 (KBr)	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₂ (470.6)	Ber. 61.25 Gef. 61.15	6.42 6.27	11.91 11.96	13.63 13.34
Bis-[2-(2-oxo-3- <i>p</i> -tolyl-imidazolidinyl-(1))-äthyl]- (8i)	179–180° Blättchen	1698 (KBr)	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₂ (470.6)	Ber. 61.25 Gef. 61.15	6.42 6.27	11.91 11.96	13.63 13.34
Bis-[2-(2-oxo-3-(4-äthyl-phenyl)-imidazolidinyl-(1))-äthyl]- (8k)	194–195° Blättchen	1692 (KBr)	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₂ S ₂ (498.7)	Ber. 62.62 Gef. 62.91	6.87 6.93	11.24 11.13	12.86 12.70
Bis-[2-(2-oxo-3-(4-fluor-phenyl)-imidazolidinyl-(1))-äthyl]- (8l)	148° Blättchen	1697 (KBr)	C ₂₂ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₂ S ₂ (478.6)	Ber. 55.21 Gef. 54.91	5.06 4.90	11.71 11.78	13.40 13.51
Bis-[2-(2-oxo-3-(4-chlor-phenyl)-imidazolidinyl-(1))-äthyl]- (8m)	169–169.5° Blättchen	1692 (KBr)	C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₂ S ₂ (511.5)	Ber. 51.66 Gef. 51.97	4.79 4.78	10.95 10.97	
Bis-[2-(2-oxo-3-(4-brom-phenyl)-imidazolidinyl-(1))-äthyl]- (8n)	173–174° Blättchen	1692 (KBr)	C ₂₂ H ₂₄ Br ₂ N ₄ O ₂ S ₂ (600.4)	Ber. 44.01 Gef. 43.72	4.03 3.93	9.33 9.62	10.68 10.44
Bis-[2-(2-oxo-3-(4-jod-phenyl)-imidazolidinyl-(1))-äthyl]- (8o)	203–207° Blättchen	1697 (KBr)	C ₂₂ H ₂₄ I ₂ N ₄ O ₂ S ₂ (694.4)	Ber. 38.05 Gef. 38.19	3.48 3.88	8.07 7.81	
Bis-[2-(2-oxo-3-(4-methoxy-phenyl)-imidazolidinyl-(1))-äthyl]- (8p)	178–179° Blättchen	1692 (KBr)	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₄ S ₂ (502.6)	Ber. 57.35 Gef. 57.34	6.01 5.95	11.15 11.45	
Bis-[2-(2-oxo-3- α -naphthyl-imidazolidinyl-(1))-äthyl]- (8r)	174–177° Blättchen	1693 (KBr)	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₂ (542.7)	Ber. 66.39 Gef. 65.85	5.57 5.71	10.33 10.53	11.82 11.78

d) 3-[2-Mercapto-äthyl]-1-cyclohexyl-imidazolidon-(2) (9c): In die Lösung von 14.1 g (0.10 Mol) *Cyclohexylisothiocyanat* in 60 ccm absol. Benzol tropfte man in 15 Min. unter Rühren und Kühlen mit Eis die Lösung von 6 (aus 0.22 Mol 6·HCl) in 100 ccm Benzol, rührte 30 Min. im Eisbad und 250 Min. bei Raumtemp. nach und saugte das farblos ausgefallene Gemisch von 10c ($X = Cl$) und 6·HCl (37.7 g) ab. Es wurde im verschlossenen Kolben 20 Min. mit 80 ccm eiskalter 4.25 n NaOH geschüttelt, dann 6 mit insgesamt 80 ccm Benzol extrahiert. Beim Einleiten von *Chlorwasserstoff* in die bei 0° über Na₂SO₄ getrocknete benzolische Lösung fiel rohes 6·HCl aus, das mit 22.1 g *Oxalsäure* in absol. Äthanol 19.3 g 6-Oxalat vom Schmp. 202–204° ergab. Unter Voraussetzung einer 6-Oxalat-Ausb. von 90% enthielten demnach die 37.7 g Gemisch 0.93 Mol 6·HCl/Mol eingesetztes Cyclohexylisothiocyanat.

Die wäßr.-alkalische, das *Natriumsalz* von 9c enthaltende Phase wurde in 26.5 ccm eiskalte konz. *Salzsäure* filtriert und 9c mit 120 ccm Methylenchlorid extrahiert. Der über Na₂SO₄ getrocknete Auszug hinterließ nach Abziehen des Methylenchlorids 14.0 g (61%) farbloses, kristallines 9c.

Die Beispiele c) und d) demonstrieren die direkte Darstellung von 3-[2-Mercapto-äthyl]-imidazolidon-(2) (9) bzw. von entsprechenden Disulfiden (8) aus HN-Lost (6) und Senfölen.

[133/67]