

# KURT SCHIMMELSCHMIDT, HERMANN HOFFMANN und EBERHARD MUNDLOS

(mitbearbeitet von GÜNTER LABER und MANFRED SCHORR)

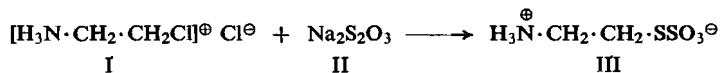
## Darstellung und Umsetzungen der 2-Amino-äthylthioschwefelsäure

Aus dem Hauptlaboratorium der Farbwerke Hoechst AG, vormalis Meister Lucius & Brüning,  
Frankfurt a. M.-Höchst

(Eingegangen am 15. Mai 1962)

Die Herstellung von 2-Amino-äthylthioschwefelsäure (III) aus Chloräthylaminhydrochlorid und Natriumthiosulfat wird verbessert. Eine Reihe von III-Derivaten wurde durch Acylierung und Alkylierung gewonnen. Durch Behandlung mit Natriumsulfid gehen diese über Trisulfide in Disulfide über. Einige Disulfide wurden durch elektrolytische Reduktion in die Mercaptane übergeführt. Dieses Verfahren eignet sich besonders für die Herstellung von 2-Mercaptoäthylharnstoff. Enthalten die Acylierungsmittel aromatisch gebundene Nitrogruppen, so lassen sich die Kondensationsprodukte zu den entsprechenden aromatischen Aminen reduzieren. 2-Amino-äthylthioschwefelsäure und ihre Derivate setzen sich mit Formaldehyd zu Thiazolidinen um.

2-Amino-äthylthioschwefelsäure (III) erhält man durch Umsetzung einer wäßr. Lösung von Chloräthylaminhydrochlorid (I) mit überschüssigem Natriumthiosulfat (II)<sup>1,2)</sup> bei 60° in 24–48 Stunden.



Da das „Bunesalz“ (III) und das entstehende Natriumchlorid leicht wasserlöslich sind, wurde vorgeschlagen<sup>3)</sup>, für die Umsetzung Thalliumthiosulfat zu verwenden, denn Thalliumchlorid ist in Wasser nur wenig löslich und kann daher leicht abgetrennt werden. Die Verwendung von Thalliumthiosulfat ist hier jedoch nicht notwendig, da III in der Wärme in Wasser sehr leicht löslich ist; Schwierigkeiten macht aber das überschüssige II, das leicht zu Zersetzungen von III, vor allem beim Trocknen, führt. Die Umsetzung von I mit II verläuft als Reaktion 2. Ordnung und geht deshalb bei Einsatz molarer Mengen auch bei hohen Konzentrationen nur langsam zu Ende. Von den Partnern ist unter den Reaktionsbedingungen (60°; pH 3.5) I stabil, II zersetzt sich leicht und gibt dann zu Zersetzungen von III Anlaß. Wir haben daher die Umsetzung mit einem Überschuß an I durchgeführt. Aus überschlägigen

1) BOBINGEN AG. FÜR TEXTIL-FASER (Erf. P. SCHLACK), Dtsch. Bundes-Pat. 869 066, C. 1953, 6763.

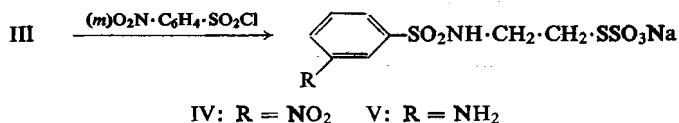
2) H. BRETSCHNEIDER, Österr. Akad. Wiss. Math.-Naturw. Kl. Sitzber., Abt. IIb, 159, 372 [1950]; C. A. 47, 6860h [1953].

3) H. Z. LECHER und E. M. HARDY, J. org. Chemistry 20, 475 [1955].

Abschätzungen der Reaktionszeiten ergab sich, daß mit 2 Mol I und 1 Mol II die Reaktion in einer hochkonzentrierten Lösung bei 60° in 4 Stunden zu Ende geht, was experimentell bestätigt werden konnte. Im ausreagierten Ansatz ist kein II mehr vorhanden. Nach Absaugen des Kochsalzes bei 70° und Auskristallisieren von III beim Abkühlen läßt sich die Mutterlauge, die I, III, Kochsalz, aber kein II mehr enthält, einengen und kann für weitere Ansätze nach Zusatz molarer Mengen I und II mehrmals wieder verwendet werden.

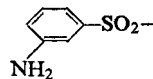
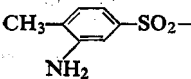
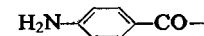
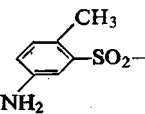
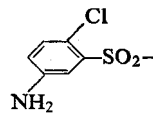
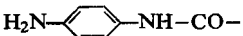
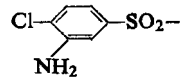
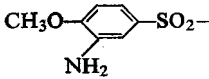
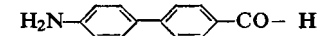
2-Amino-äthylthioschwefelsäure läßt sich durch Umsetzungen an der Aminogruppe, an der Thioschwefelsäuregruppe oder an beiden funktionellen Gruppen sowie durch Ringschluß in eine Vielzahl von Derivaten überführen. Einige der Umsetzungen sollen im folgenden beschrieben werden.

Durch Umsetzung von III mit Acylierungsmitteln erhält man 2-Acylamino-äthylthioschwefelsäuren<sup>4)</sup>. Von besonderem Interesse war für uns die Umsetzung mit Acylierungsmitteln, die aromatisch gebundene Nitrogruppen enthalten. Z. B. wurde III mit 3-Nitro-benzolsulfochlorid zum Natriumsalz der 2-[3-Nitro-benzolsulfonyl-



amino]-äthylthioschwefelsäure (IV) umgesetzt. Die Acylierung wurde nach Art einer Schotten-Baumann-Reaktion durchgeführt und das entstandene Bunesalz durch Aussalzen als kochsalzhaltiges Rohprodukt isoliert.

Tab. 1. Derivate von III mit der allgem. Formel  $\text{R}-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{SSO}_3\text{H}$

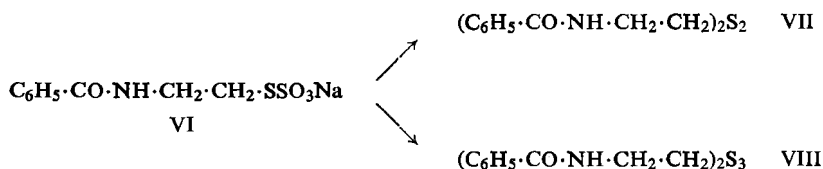
R	R'	Schmp. °C (Zers.)	R	R'	Schmp. °C (Zers.)
	CH <sub>3</sub>	234—235		H	253—254
	H	216—217		H	234—235
	CH <sub>3</sub>	208		H	228
	H	231—233		H	243—245
	H	283—284			

4) BOBINGEN AG. FÜR TEXTIL-FASER (Erf. P. SCHLACK), Dtsch. Bundes-Pat. 869 067, C. 1953, 6763.

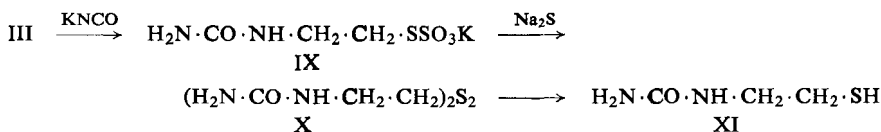
Die Nitrogruppe von IV kann reduziert werden, ohne daß die Thioschwefelsäuregruppe angegriffen wird. Das Amin V kristallisiert aus wäßr. Medium bei pH 1–3 als schwerlösliches inneres Salz. Die Reaktion ist allgemein anwendbar, die Amine werden in guter Ausbeute und hoher Reinheit erhalten<sup>5)</sup>. In Tabelle 1 ist eine Anzahl weiterer Verbindungen aufgeführt, die auf diese Weise dargestellt wurden.

Die Verbindungen, bei denen R' eine CH<sub>3</sub>-Gruppe bedeutet, wurden durch Umsetzung von 2-Methylamino-äthylthioschwefelsäure mit dem entsprechenden Acylierungsmittel und Reduktion hergestellt. Man kann die gleichen Verbindungen auch erhalten durch Acylierung von III, Umsetzung des entstandenen Kondensationsproduktes mit Dimethylsulfat und anschließende Reduktion.

Acylierte 2-Amino-äthylthioschwefelsäuren lassen sich ebenso wie andere Buntosalze mit Alkalien in Disulfide überführen<sup>6)</sup>. Besonders glatt verläuft die Disulfidbildung aus Buntosalzen mit Hilfe von Natriumsulfid<sup>6a)</sup>, da eine Bildung von Sulfinsäuren vermieden wird. Bei dieser Reaktion treten als Zwischenprodukte Trisulfide auf, die sich auch unter bestimmten Bedingungen isolieren lassen<sup>6b)</sup>. So wurde aus dem Natriumsalz der 2-Benzamino-äthylthioschwefelsäure (VI) mit einer verd. Natriumsulfidlösung neben dem Disulfid VII das Trisulfid VIII erhalten.



Setzt man III mit Alkalicyanaten um, so erhält man Salze der 2-Ureido-äthylthioschwefelsäure (IX), die sich mit Natriumsulfid leicht in das Bis-[2-ureido-äthyl]-disulfid (X) überführen lassen.



X kann man auch aus Cystamin-hydrochlorid und Kaliumcyanat herstellen<sup>7)</sup>. Es läßt sich durch Cyanidsplaltung in den 2-Mercaptoäthyl-harnstoff (XI) überführen<sup>7)</sup>. Man erhält nach dieser Methode jedoch nur unreines Mercaptan. Wesentlich besser läßt sich XI durch Umsetzung von Thiazolidinon-(2), das man aus Cysteamin und Phosgen erhalten kann, mit Ammoniak gewinnen<sup>8)</sup>. In gleicher Weise läßt sich auch 2-Imino-thiazolidin, erhalten

5) FARBERWERKE HOECHST AG. (Erf. K. SCHIMMELSCHMIDT und H. HOFFMANN), D.A.S. 1086239, C. A. 55, 27216 d [1961].

6) P. & H. APPEL G.m.b.H. (Erf. W. SCHULTHEIS), Dtsch. Bundes-Pat. 951273, C. 1957, 10613.

6a) G. SPIELBERGER, Kautschuk 13, 139 [1937]; FARBERWERKE HOECHST AG. (Erf. P. SCHLACK), Dtsch. Bundes-Pat. 928733, C. 1955, 11713.

6b) B. MILLIGAN, B. SAVILE und J. M. SWAN, J. chem. Soc. [London] 1961 4850.

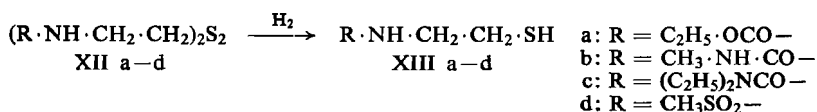
7) A. SCHÖBERL und M. KAWOHL, Mh. Chem. 88, 478 [1957].

8) FARBERWERKE HOECHST AG. (Erf. W. SCHULTHEIS und E. LINGNER), Dtsch. Bundes-Pat. 1040531, C. 1960, 17206.

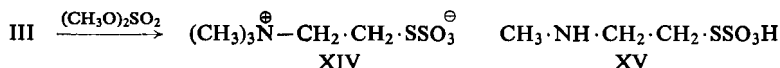
aus Bromäthylamin-hydrobromid und Kaliumrhodanid, im alkalischen Medium zum 2-Mercaptoäthyl-harnstoff aufspalten<sup>9)</sup>.

Wegen der bekannten keratolytischen Eigenschaften von XI wurde die Bearbeitung seiner Herstellung aus X, das jetzt aus III leicht zugänglich war, erneut aufgegriffen. Das Disulfid X ist in Salzsäure löslich. Wir fanden in der elektrolytischen Reduktion dieser salzsauren Lösung an einer Kupferkathode eine elegante Methode zur Herstellung von 2-Mercaptoäthyl-harnstoff. Die elektrolytische Reduktion, die in analoger Weise bereits für die Reduktion von Cystin zu Cystein angewandt wurde<sup>10)</sup>, erwies sich den bekannten Darstellungsmethoden überlegen, denn man erhält das Mercaptan schwermetallfrei in sehr hoher Reinheit und guter Ausbeute. Der so erhaltene 2-Mercaptoäthyl-harnstoff ist gegenüber Luft nicht oxydationsempfindlich, seine wäßrigen Lösungen sind haltbar.

Durch elektrolytische Reduktion von anderen Disulfiden wurde noch eine Anzahl weiterer Mercaptane (XIIIa–d) hergestellt. Die Methode ist anwendbar, wenn die Disulfide sich in Salzsäure wenigstens zum Teil lösen. Die Herstellung der Disulfide (XIIa–d) erfolgte aus den entsprechenden acylierten 2-Amino-äthylthioschwefelsäuren mit Natriumsulfid oder durch Acylierung von Cystamin.

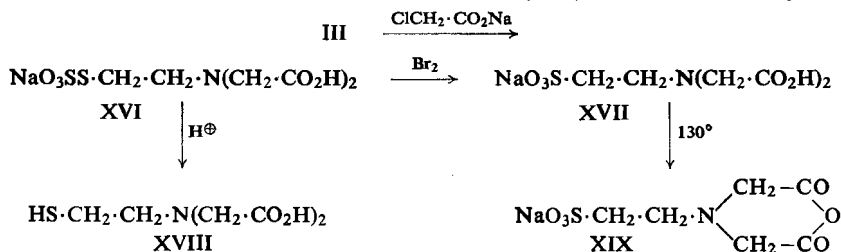


Im Gegensatz zur Acylierung der 2-Amino-äthylthioschwefelsäure ist ihre Alkylierung bisher nicht beschrieben. Die Methylierung mit Dimethylsulfat führt zum Trimethylbetain XIV.



Dies steht in Analogie zum Verhalten des Taurins, das mit Diazomethan glatt in das Taurobetain übergeht<sup>11)</sup>. 2-Methylamino-äthylthioschwefelsäure (XV) erhält man am einfachsten durch Umsetzung von Methyl-[2-chlor-äthyl]-amin-hydrochlorid mit Natriumthiosulfat.

Die Umsetzung von III mit Chloressigsäure führt zum Mononatriumsalz der 2-[Bis-carboxymethyl-amino]-äthylthioschwefelsäure (XVI). Zur Identifizierung wurde



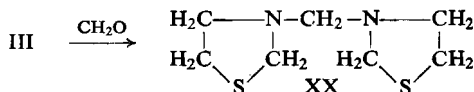
<sup>9)</sup> A. SCHÖBERL und G. HANSEN, Chem. Ber. 91, 1055 [1958].

<sup>10)</sup> ASCHAFFENBURGER ZELLSTOFFWERKE A.G. (Erf. P. RAMBACHER), Dtsch. Bundes-Pat. 1024518, C. 1958, 11952.

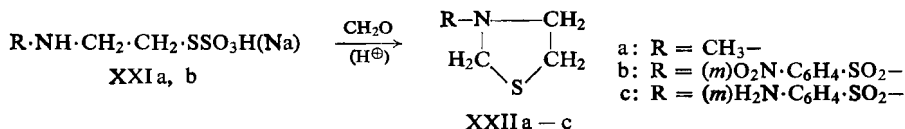
<sup>11)</sup> R. KUHN und W. BRYDOWNA, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1333 [1937].

XVI zum *N.N*-Bis-carboxymethyl-aurin-natrium (XVII) oxydiert, das beim Erhitzen leicht in das Anhydrid (XIX) übergeht. Zum Vergleich wurde die gleiche Substanz aus Taurin und Chloressigsäure hergestellt. Durch saure Hydrolyse von XVI erhält man das *N.N*-Bis-carboxymethyl-cysteamin (XVIII), das als Benzylderivat kristallisierte.

Erwärmt man eine wäßrige Lösung von III mit einem Überschuß Formaldehyd, so entsteht unter Zusammentritt zweier Moleküle und Ringschluß *N.N*-Methylen-bis-thiazolidin (XX).

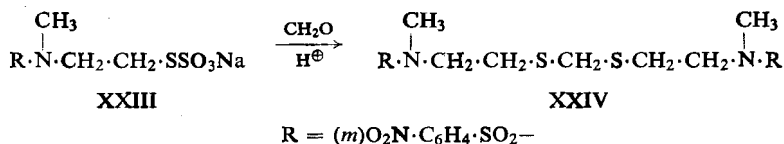


Aus alkylierten und acylierten 2-Amino-äthylthioschwefelsäuren (XXIa, b) lassen sich in analoger Weise die entsprechend substituierten Thiazolidine XXIIa–c gewinnen.



Thiazolidine sind aus Mercaptoäthylamin und Aldehyden<sup>12)</sup> und aus Äthylenimin und Schwefelwasserstoff in Gegenwart von Aldehyden oder Ketonen<sup>13)</sup> erhalten worden. Der hier beschriebene Weg stellt eine weitere, wegen der guten Zugänglichkeit der 2-Amino-äthylthioschwefelsäure und ihrer Derivate, leicht durchführbare Methode zur Herstellung von Thiazolidinen dar.

Sind beide Amino-Wasserstoffatome von III substituiert, so daß ein Ringschluß zum Thiazolidin nicht möglich ist, z. B. beim Natriumsalz XXIII, so erhält man bei der Umsetzung mit Formaldehyd das entsprechende Mercaptal (XXIV).



## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

**2-Amino-äthylthioschwefelsäure (III):** Die Lösung von 2320 g *Chloräthylamin-hydrochlorid* (I) in 1 l Wasser wurde bei 20° mit Natronlauge auf pH 3.2 (Glaselektrode) bzw. pH 5.0 (Indikatorpapier) eingestellt und i. Vak. bis zur Kristallisation eingengt. Durch Zugabe von 200 ccm Wasser wurde alles wieder in Lösung gebracht und auf 60° Innentemperatur im Wasserbad erwärmt. Dann wurden 2500 g *Natriumthiosulfat* in 25 Portionen innerhalb von 1 Stde. zugegeben. Bei jedem Eintragen fiel die Innentemperatur von 60° auf 57°, um dann durch Reaktionswärme wieder auf 60° anzusteigen (Wasserbad 55°). Nach weiterem 1 stdg.

<sup>12)</sup> M. P. SCHUBERT, J. biol. Chemistry 110, 263 [1935]; S. RATNER und H. T. CLARKE, J. Amer. chem. Soc. 59, 200 [1937].

<sup>13)</sup> H. BESTIAN, Liebigs Ann. Chem. 566, 210 [1950]; Dtsch. Reichs-Pat. 747733, C. 1945 I, 952

Nachrühren bei 60° stieg die Temperatur durch Kristallisation von III auf 65°. Die Reaktion war nach 4 Stdn., vom Beginn des Eintragens an gerechnet, beendet. Die Suspension wurde mit 1 l heißem Wasser verdünnt und auf 70° erwärmt. Es wurde vom Kochsalz abgesaugt und mit 1 l heißem Wasser gewaschen. Aus dem Filtrat kristallisierte beim Abkühlen III aus. Mit einigen Tropfen Natronlauge wurde auf pH 3.2 gestellt. Nach dem Abkühlen auf 5° wurden die Kristalle abgesaugt, mit 100 ccm kaltem Wasser gewaschen und gründlich ausgesaugt. Die dabei erhaltene Mutterlauge konnte nach Zusatz von 1160 g Chloräthylamin-hydrochlorid (I) für einen neuen Ansatz verwendet werden. Die Kristalle wurden noch dreimal mit 200 ccm kaltem Wasser gewaschen und jedesmal gründlich ausgesaugt. Man erhielt etwa 1 l Waschlage, die bei weiteren Ansätzen zum Verdünnen der fertigen Kondensation eingesetzt wurde. Der Kristallkuchen wurde bei 60° i. Vak. getrocknet. Es wurden 756 g III mit einem Gehalt von 98.6% erhalten. Schmp. 195–196° (Zers.). Beim 2. Ansatz erhielt man 1659 g III. Man kann die Umsetzung unter Wiederverwendung der Mutterlaugen und Waschlagen 10–15 mal wiederholen.

*Natriumsalz der 2-[3-Nitro-benzolsulfonylamino]-äthylthioschwefelsäure (IV):* 865 g (5.50 Mol) III wurden in 1.1 l Wasser suspendiert und durch Zusatz von 270 ccm 33-proz. Natronlauge gelöst. Nach Zusatz von 670 g Natriumhydrogencarbonat wurden unter Rühren im Verlauf von 30 Min. 1107 g (5.00 Mol) 3-Nitro-benzolsulfochlorid eingetragen. Die Temperatur wurde unter 20° gehalten und das Schäumen durch Zusatz von insgesamt 1 l Aceton gedämpft. Nach 10stdg. Rühren wurde mit Salzsäure auf pH 6–7 gestellt, das Aceton i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser auf 10 l gebracht, geklärt und mit 2.5 kg Kochsalz ausgesalzen. Das abgeschiedene Natriumsalz wurde abgesaugt, mit Kochsalzlösung gewaschen und i. Vak. bei 60° getrocknet. Ausb. 2155 g kochsalzhaltiges Rohprodukt. Aus Äthanol erhält man die reine Substanz.

$\text{NaC}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_3$  (364.4) Ber. C 26.37 H 2.49 N 7.69 S 26.40  
Gef. C 26.1 H 2.8 N 7.7 S 25.5

*2-[3-Amino-benzolsulfonylamino]-äthylthioschwefelsäure (V):* Zu einem siedenden Gemisch von 280 g (5.00 Mol) Eisenpulver, 10 g Eisen(II)-sulfat, 100 g Kochsalz und 1.5 l Wasser wurde eine Lösung von 364 g (1.00 Mol) IV in 500 ccm Wasser in dem Maße zugegeben, daß das Gemisch ohne äußere Wärmezufuhr weitersiedete (10 Min.). Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, schwach ammoniakalisch gestellt, geklärt und mit Salzsäure auf pH 1–2 gebracht. Die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Ausb. 256 g (82% d. Th.), Schmp. >240° (Zers.).

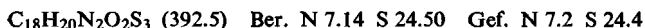
$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$  (312.4) Ber. C 30.76 H 3.87 N 8.97 S 30.79  
Gef. C 31.0 H 4.1 N 9.0 S 30.1

*Bis-[2-benzamino-äthyl]-disulfid (VII):* 16 g III, 100 ccm Wasser und 25 g Natriumhydrogencarbonat wurden unter Rühren mit 15 ccm Benzoylchlorid umgesetzt. Nach 1 Stde. wurde auf 80° erwärmt, durch Zugabe von 100 ccm Wasser auf 60° eingestellt und anfangs tropfenweise, nach Erscheinen der ersten Kristalle rascher, 50 ccm 1 m Natriumsulfid zugegeben. Dann wurde auf 80° erwärmt, mit 500 ccm Wasser verdünnt, kalt abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 18 g farblose Kristalle vom Schmp. 128–130°; 131° (aus der 5fachen Menge Methanol).

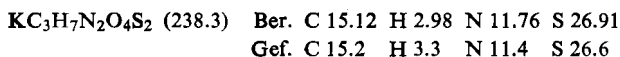
$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  (360.5) Ber. N 7.78 S 17.80 Gef. N 7.4 S 17.9

*Bis-[2-benzamino-äthyl]-trisulfid (VIII):* Das wie bei VII erhaltene Reaktionsgemisch wurde nach Zugabe von 100 ccm Wasser auf Raumtemperatur abgekühlt und das Zutropfen der 50 ccm 1 m Natriumsulfid nach Bildung einer Trübung unterbrochen bis Kristalle erschienen. Bei kaltem Aufarbeiten erhielt man meistens ein Gemisch von VII und VIII, das durch

Umkristallisieren aus der 5fachen Menge Eisessig farblose Kristalle vom Schmp. 138° lieferte, die im Gemisch mit VII eine Schmelzpunktdepression gaben.



**Kaliumsalz der 2-Ureidoäthyl-thioschwefelsäure (IX):** Die Lösung von 530 g III und 274 g Kaliumcyanat in 1300 g Wasser wurde 4 Stdn. bei 50° gerührt und dann i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand (793 g) wurde aus Methanol unter Zusatz von wenig Wasser umkristallisiert. Schmp. 153°.



**Bis-[2-ureido-äthyl]-disulfid (X):** Die auf 60° erwärmte Lösung von 478 g IX in 1 l Wasser wurde unter Rühren in einem Schuß mit einer ebenfalls auf 60° erwärmten Lösung von 128 g Natriumsulfid (60–62 proz.) in 400 ccm Wasser versetzt. Dabei stieg die Temperatur auf 72°. Schon nach kurzer Zeit begann das Disulfid auszukristallisieren. Nach dem langsamen Abkühlen auf 0° wurde abgesaugt. Es wurden 230 g (96% d. Th.) X als farblose Kristalle vom Schmp. 167–170° erhalten; aus Wasser Schmp. 169–170°, identisch mit einem aus Cystaminhydrochlorid und Kaliumcyanat gewonnenen<sup>7)</sup> Produkt.

**2-Mercaptoäthyl-harnstoff (XI):** Eine Lösung von 357 g X in 488 ccm 6.15*n* HCl wurde nach Zugabe von 1 g Zinn(II)-chlorid bei Raumtemperatur an einer Kupferkathode bei 3.4–3.8 V und 10 A (Stromdichte 0.05 A/cm<sup>2</sup>) elektrolytisch reduziert. Als Anode diente ein Graphitstab von 25 mm Durchmesser. Der Anodenraum war durch ein Tondiaphragma von der zu reduzierenden Lösung getrennt und mit 6*n* HCl gefüllt, welche während der Elektrolyse mehrmals erneuert wurde. Das an der Anode entstehende Chlor wurde ständig abgesaugt. Nach 8 Stdn. begann an der Kathode Wasserstoffentwicklung, die sich rasch verstärkte. Nach 11 Stdn. wurde die Elektrolyselösung abgesaugt, wobei 795 ccm zinnfreie Reaktionslösung erhalten wurden. Die Titration mit Jod ergab, daß 93.8% des Disulfids zum Mercaptan reduziert worden waren. Nun wurde unter Rühren und Eiskühlung mit kalter 45-proz. Natronlauge auf pH 1.5 gestellt, wobei das Mercaptan auskristallisierte. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde abgesaugt, mit wenig Methylenchlorid nachgewaschen, nochmals mit Methylenchlorid verrührt, abgesaugt und im Vakuumexsikkator über Natriumhydroxyd getrocknet. Es wurden 287 g XI vom Schmp. 108–112° erhalten. Die Titration mit Jod ergab eine Reinheit von 98%. Aus dem Filtrat wurden noch weitere 36 g isoliert. Gesamtausbe. 323 g (89.7% d. Th.). Nach Lösen in wenig warmem, schwach salzsaurem Wasser und Abkühlen schmilzt das reine Produkt bei 114°. Der Jodverbrauch entspricht der Theorie.

**Bis-[2-carbäthoxyamino-äthyl]-disulfid (XIIa):** 47 g III und 75 g Natriumhydrogencarbonat wurden in 300 ccm Wasser eingetragen und dann 36 g Chlorameisensäure-äthylester zutropft. Nach Beendigung der Kohlensäureentwicklung wurde auf 60° erwärmt, wobei eine fast klare Lösung entstand, die tropfenweise mit einer Lösung von 20 g 60-proz. Natriumsulfid in 65 ccm Wasser versetzt wurde. Das abgeschiedene Öl erstarrte beim Abkühlen. Ausbe. 42 g (94.5% d. Th.), Schmp. 67–68° (aus Diisopropyläther).



**N-[2-Mercapto-äthyl]-carbaminsäure-äthylester (XIIIa):** Eine Lösung von 33 g XIIa in 90 ccm Methanol und 12.5 ccm 12*n* HCl wurde mit Wasser auf 150 ccm gebracht und nach Zugabe von 0.5 g Zinn(II)-chlorid bei Raumtemperatur an einer Kupferkathode bei 5–6 V und 13 A elektrolysiert. Die Anodenflüssigkeit (6*n* HCl) war durch ein Diaphragma abgetrennt. Als Anode diente Kohle. Nach Beendigung der Reduktion wurde die Elektrolyselösung filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen

men, mit Wasser gewaschen und i. Vak. destilliert, ergab 21 g (63% d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,6</sub> 96–98°.

$C_5H_{11}NO_2S$  (151.2) Ber. C 39.71 H 7.33 N 9.26 S 21.20  
Gef. C 40.0 H 7.5 N 9.5 S 21.2

*Bis-[2-(ω-methyl-ureido)-äthyl]-disulfid (XIIb)*: Zu einer Mischung von 96 g *Cystamin* und 400 ccm Methylenchlorid wurde bei 15–20° unter Rühren und schwachem Kühlen eine Lösung von 76 g *Methylisocyanat* in 200 ccm Methylenchlorid getropft. Es wurden 150 g (89% d. Th.) eines farblosen Produktes vom Schmp. 151–152° erhalten; 158–159° (aus der doppelten Menge Wasser).

$C_8H_{18}N_4O_2S_2$  (266.4) Ber. N 21.04 S 24.07 Gef. N 21.1 S 23.7

*N-Methyl-N'-[2-mercapto-äthyl]-harnstoff (XIIIb)*: 132 g *XIIb* und 0.5 g Zinn(II)-chlorid wurden in 167 ccm 6*n* HCl gelöst und elektrolytisch reduziert. Die Elektrolyselösung wurde mit Natronlauge auf pH 1.5–2 gebracht, wobei das gesuchte Produkt auskristallisierte. Ausb. 109 g (81% d. Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 95–96° (aus Äthylacetat).

$C_4H_{10}N_2OS$  (134.2) Ber. C 35.80 H 7.51 N 20.88 S 23.89  
Gef. C 35.5 H 7.5 N 20.6 S 23.9

*Bis-[2-(ω-diäthyl-ureido)-äthyl]-disulfid (XIIc)*: Eine Lösung von 66 g *Diäthylcarbaminsäurechlorid* in 200 ccm Methylenchlorid wurde unter Rühren zu einer Lösung von 37 g *Cystamin* und 53.5 g Triäthylamin in 150 ccm Methylenchlorid getropft und 1 Stde. gerührt. Das entstandene feste Produkt wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Es wurden 27 g vom Schmp. 160–161° erhalten. Etwa die gleiche Menge ließ sich noch aus der Methylenchloridlösung isolieren. Gesamtausb. 52 g (61% d. Th.).

$C_{14}H_{30}N_4O_2S_2$  (350.5) Ber. N 15.98 S 18.29 Gef. N 15.8 S 18.1

*N,N-Diäthyl-N'-[2-mercapto-äthyl]-harnstoff (XIIIc)*: Ein Gemisch von 89 g *XIIc*, 170 ccm Methanol, 167 ccm 6*n* HCl und 0.5 g Zinn(II)-chlorid wurde elektrolytisch reduziert. Die Elektrolyselösung wurde mit Natronlauge auf pH 3 gebracht und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Durch Extrahieren mit Methylenchlorid und Eindampfen der Lösung wurden 75 g einer hygroskopischen Kristallmasse erhalten, die im Exsikkator auf Ton getrocknet wurde. Schmp. 47–48°.

$C_7H_{16}N_2OS$  (176.3) Ber. C 47.69 H 9.15 S 18.19 Gef. C 47.4 H 8.7 S 18.4

*Bis-[2-methylsulfonylamino-äthyl]-disulfid (XIId)*: Aus 45.5 g *Cystamin* und 74 g *Methansulfochlorid* wurden in Methylenchlorid in Gegenwart von 66 g Triäthylamin 69 g (75% d. Th.) eines festen Produktes erhalten, das nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 110–112° bildete.

$C_6H_{16}N_2O_4S_4$  (308.5) Ber. N 9.08 S 41.58 Gef. N 9.1 S 42.0

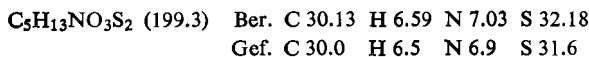
*N-2-Mercaptoäthyl-methansulfonsäureamid (XIIId)*: Eine Suspension von 46 g *XIId* in einer Mischung von 125 ccm Methanol, 17 ccm 12*n* HCl, 150 ccm Wasser und 0.5 g Zinn(II)-chlorid wurde elektrolytisch reduziert. Die Elektrolyselösung wurde filtriert, i. Vak. eingedampft und das zurückbleibende Öl i. Vak. destilliert. Es wurden 35 g (75% d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,09</sub> 135–137° erhalten.

$C_3H_9NO_2S_2$  (155.2) Ber. N 9.02 S 41.31 Gef. N 9.0 S 41.1

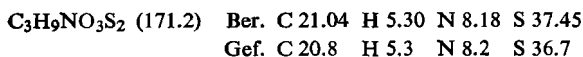
*Trimethylbetain der 2-Amino-äthylthioschwefelsäure (XIV)*: 32 g *III* wurden mit 200 ccm Wasser versetzt und durch Zusatz von 8 ccm 33-proz. Natronlauge gelöst und die Lösung auf pH 9.2 (Glaselektrode) bei 20° gestellt. Bei 10–12° wurden 60 ccm *Dimethylsulfat* zugetropft



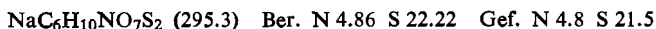
und der pH-Wert durch Zugabe von insgesamt 49 ccm 33-proz. Natronlauge bei 9.0—9.4 gehalten. Am Schluß bildete sich am Rande der klaren Lösung etwas Schaum. Nach Zusatz von 1200 ccm Methanol kristallisierten 22 g *XIV* aus (55% d. Th.).



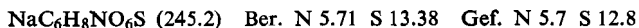
*2-Methylamino-äthylthioschwefelsäure (XV)*: In eine mit wenig Natriumhydrogencarbonat auf pH 5—6 gestellte Lösung von 600 g (4.60 Mol) salzsaurem *Methylaminoäthylchlorid* in 300 ccm Wasser wurden unter Rühren 1100 g (4.40 Mol) *Natriumthiosulfat* eingetragen. Das Gemisch wurde 20 Stdn. bei 50° gerührt, dann warm von 308 g Kochsalz abgesaugt und mit wäbr. Methanol und mit Methanol gewaschen. Man versetzte das Filtrat mit 5 l Methanol, kühlte unter Rühren und saugte die abgeschiedenen Kristalle ab. Ausb. 588 g. Aus dem Filtrat ließen sich noch weitere 164 g isolieren. Die Gesamtmenge wurde in 300 ccm Wasser gelöst und mit 2 l Methanol gefällt. Ausb. 665 g (88% d. Th.), Schmp. 160°.



*Mononatriumsalz der 2-[Bis-carboxymethyl-amino]-äthylthioschwefelsäure (XVI)*: Ein Gemisch von 314 g (2.00 Mol) *III*, 470 g (4.04 Mol) *Natriumchloracetat*, 370 g (4.40 Mol) Natriumhydrogencarbonat und 800 ccm Wasser wurde 14 Stdn. bei 60° gerührt, dann mit 800 ccm Äthanol versetzt und unter Rühren und Kühlen Chlorwasserstoff bis pH 1—2 eingeleitet. Die entstandenen Kristalle wurden abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 642 g kochsalzhaltiges Rohprodukt. Nach Umkristallisieren aus Wasser wurden 360 g erhalten, Zers.-P. 235°.



*Oxydation zum N,N-Bis-carboxymethyl-taurin-natrium (XVII)*: Eine heiße wäbr.-salzsaure Lösung von *XVI* wurde bis zur bleibenden Braunfärbung mit Brom versetzt<sup>14)</sup> und eingeeengt. Nach Zusatz von Äthanol kristallisierte das Natriumsalz des *N,N*-Bis-carboxymethyl-taurins in guter Ausbeute. 8 g des Rohproduktes wurden aus 25 ccm Wasser mit 40 ccm Äthanol umgefällt und durch 2stdg. Trocknen i. Hochvak. bei 130° in das *Anhydrid XIX* vom Zers.-P. 247° übergeführt.



Zur Herstellung eines Vergleichspräparates wurde Taurin mit Chloressigsäure umgesetzt: Ein Gemisch von 125 g (1.00 Mol) *Taurin*, 233 g (2.00 Mol) *Natriumchloracetat*, 185 g (2.20 Mol) Natriumhydrogencarbonat und 400 ccm Wasser wurde 3 Stdn. bei 60° gerührt. Das Gemisch wurde durch Einleiten von Chlorwasserstoff stark angesäuert und das ausgefallene Kochsalz warm abgesaugt. Das Filtrat wurde durch Zusatz von Äthanol auf das doppelte Volumen gebracht. Das Natriumsalz des *N,N*-Bis-carboxymethyl-taurins kristallisierte aus. Es war identisch mit der auf dem oben beschriebenen Weg erhaltenen Substanz.

*N,N*-Bis-carboxymethyl-cysteamin (*XVIII*): 295 g (1.00 Mol) *XVI* wurden mit 600 ccm konz. Salzsäure 40 Min. auf 85—95° erwärmt. Nach Zusatz von 600 ccm Äthanol wurde gekühlt, von abgeschiedenem Kochsalz abgesaugt und das heiße Filtrat unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 232 g (0.95 Mol) Bariumchlorid-dihydrat in 1 l Wasser versetzt. Das abgeschiedene Bariumsulfat wurde abgesaugt (207 g; 89% d. Th.). Das Filtrat enthält laut jodometrischer Titration 75% d. Th. *XVIII*, das durch Eindampfen nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Es wurde deshalb durch Umsetzung mit *Benzylchlorid* in das

<sup>14)</sup> Vgl. R. KUHN, G. QUADBECK und E. RÖHM, Chem. Ber. 86, 471 [1953].

*N,N*-Bis-carboxymethyl-*S*-benzyl-cysteamin übergeführt, von dem 184 g erhalten wurden. Schmp. 164–166° (aus Wasser).

$C_{13}H_{17}NO_4S$  (283.3) Ber. C 55.10 H 6.05 N 4.94 S 11.31  
Gef. C 54.6 H 6.2 N 5.2 S 10.6

*N,N*-Methylen-bis-thiazolidin (XX): 157 g III wurden mit 200 g 36-proz. Formalin auf 50° erwärmt. Es trat Reaktion ein und die Lösung erwärmte sich von selbst auf 70°. Es wurde noch 1 Stde. bei 50° gerührt und mit Natronlauge alkalisch gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 90 g (95% d. Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 49°.

$C_7H_{14}N_2S_2$  (190.3) Ber. C 44.17 H 7.42 N 14.72 S 33.69  
Gef. C 44.6 H 7.5 N 14.6 S 33.1

*N*-Methyl-thiazolidin (XXIIa): Die Lösung von 171 g XV in 100 g Wasser wurde mit 200 g 36-proz. Formalin 1 Stde. bei 50° gehalten, dann mit Natronlauge alkalisch gestellt und die sich abscheidende ölige Schicht abgetrennt. Man erhielt eine farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>9.0</sub> 35°;  $n_D^{20}$  1.5213; Ausb. 65 g (63% d. Th.).

$C_4H_9NS$  (103.2) Ber. C 46.56 H 8.79 N 13.58 S 31.08  
Gef. C 46.7 H 8.9 N 14.7 S 32.1

*N*-[3-Nitro-benzolsulfonyl]-thiazolidin (XXIIb): Die Lösung von 50 g IV in 150 g 36-proz. Formalin wurde mit 50 g konz. Salzsäure 1 Stde. gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 33 g (90% d. Th.), Schmp. 88°.

$C_9H_{10}N_2O_4S_2$  (274.3) Ber. C 39.40 H 3.67 N 10.21 S 23.37  
Gef. C 38.8 H 3.7 N 10.2 S 23.3

Mol.-Gew. 272–280 (kryoskop. in Benzol)

*N*-[3-Amino-benzolsulfonyl]-thiazolidin (XXIIc): In ein siedendes Gemisch aus 140 g Eisenpulver, 10 g IV Eisessig, 10 g Eisen(II)-sulfat und 500 g Wasser wurden innerhalb von 2 Stdn. 88 g XXIIb eingetragen. Das Reaktionsprodukt wurde mit 10 g Natriumcarbonat versetzt und heiß abgesaugt. Der Eisenschlamm wurde mit Aceton ausgekocht, filtriert und aus der Acetonlösung das Produkt mit Wasser ausgefällt. Aus Methanol 55 g (70% d. Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 137°.

$C_9H_{12}N_2O_2S_2$  (244.3) Ber. C 44.24 H 4.95 N 11.47 S 26.24  
Gef. C 44.4 H 5.0 N 11.4 S 25.9

2.10-Diaza-5.7-dithia-2.10-bis-[3-nitro-benzolsulfonyl]-undecan (XXIV): Die Lösung von 182 g IV in 700 g Wasser wurde mit Natronlauge auf pH 9 gebracht; dann ließ man 63 g Dimethylsulfat zutropfen und hielt durch gleichzeitiges Zutropfen von Natronlauge den pH-Wert bei 9. Die Temperatur stieg dabei auf 30°. Es wurde mit Wasser auf 1.5 l verdünnt und bei 40° mit 300 g Kochsalz ausgesalzen. Das erhaltene kochsalzhaltige Rohprodukt des Natriumsalzes XXIII wurde in 300 g 36-proz. Formalin gelöst und mit 100 g konz. Salzsäure 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Das abgeschiedene zähflüssige Öl kristallisierte nach längerer Zeit; aus Aceton/Äthanol 98 g (70% d. Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 112°.

$C_{19}H_{24}N_4O_8S_4$  (564.7) Ber. C 40.41 H 4.28 N 9.92 S 22.71  
Gef. C 40.4 H 4.2 N 9.7 S 22.0