

Cyanidspaltungen an Cystaminderivaten*, **

Von

A. Schöberl und M. Kawohl¹

Aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 28. Juni 1957)

Eine „oxydative Cyanidspaltung“ lieferte beim Cystamin das cyansäure Salz von 2-Aminothiazolin, das sich beim Erhitzen in N-Thiazolinylharnstoff umlagert. 2-Aminothiazolin erleidet beim Erwärmen mit Natronlauge Ringsprengung zum β -Ureido-äthylmercaptan. In Fortsetzung früherer Untersuchungen wurde auch inaktives Cystin mit KCN bei Gegenwart von H_2O_2 gespalten und in inaktive 2-Aminothiazolin-carbonsäure-(4) übergeführt. Diese inaktive Säure kristallisiert als Trihydrat, während die aktive Säure nur ein Monohydrat bildet. — Ferner wurde an folgenden N- und C-substituierten Cystaminderivaten der Chemismus der Aufspaltung der SS-Bindung durch KCN aufgeklärt: N,N'-Dibenzoylcystamin (Ic), N,N'-Diacetylcystamin (Id), Di-(β -ureidoäthyl)-disulfid (Ie) und Di-(α -phenyl- β -methyl- β -methylamino-äthyl)-disulfid (X). Als Spaltprodukte konnten dabei neben den sich stets bildenden und identifizierten Mercaptanen isoliert werden: aus Ic β -N-Benzoylamino-äthylrhodanid und aus X das 2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidin. Die Cyanidspaltung bietet auch bei N-alkylierten Cystaminderivaten eine neue Möglichkeit zur Synthese von heterocyclischen Ringen des 2-Imino-thiazolidintyps. Schließlich konnte die Cyanideinwirkung auf Dithiodiglykolsäureanilid völlig geklärt werden; sie führt zu Thiodiglykolsäureanilid und 2-Phenylamino-4-hydroxythiazol.

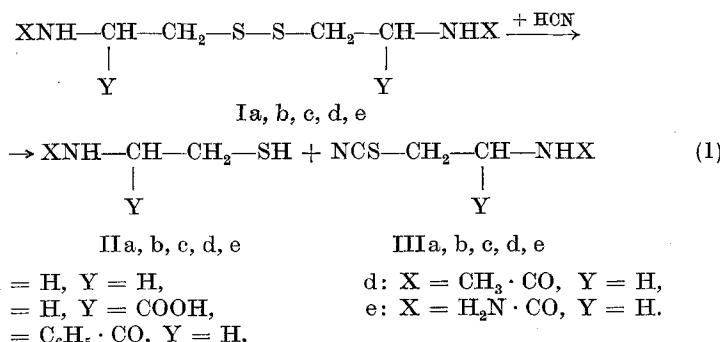
Bekanntlich stellt die Cyanidspaltung von Disulfiden in wässrigen Lösungen ein wichtiges Verfahren zum qualitativen und quantitativen

* VI. Mitt. in der Untersuchungsreihe „Zur Kenntnis der Einwirkung von Cyaniden auf Disulfide“; II. Mitt. Chem. Ber. 84, 571 (1951); III. Mitt. Angew. Chem. 63, 268 (1951); IV. Mitt. Angew. Chem. 64, 274 (1952); V. Mitt. Angew. Chem. 64, 643 (1952).

** Herrn Prof. Dr. F. Wessely zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

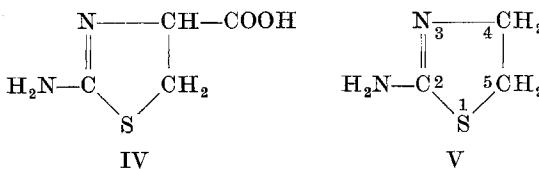
¹ Vgl. Dissertation M. Kawohl, Technische Hochschule Hannover (1953).

Nachweis von Disulfidgruppen vor allem auch bei biochemischen Aus-
testungen dar. Diese Umsetzung, die bevorzugt mit Kaliumcyanid bei
einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration ausgelöst wird, vollzieht
sich an den hier besonders interessierenden β, β' -Diaminodiäthyl-disulfiden
(I, Cystaminderivate) unter Bildung von Mercaptan (II) und Rhodan-
verbindung (III) in einem Primärschritt rasch und leicht zunächst nach
folgender Gl. (1):



Cyanide sind bei kritischer Verwendung disulfidspezifische Reagenzien von besonderem Wert und bieten auch interessante Möglichkeiten des präparativen Ab- und Umbaues von Disulfiden.

Jahrzehntelang war beim Cystin (Ib) dabei die Bildung von α -Amino- β -rhodan-propionsäure (IIIb) angenommen worden. Wir konnten jedoch zeigen², daß es diese Verbindung gar nicht gibt; sie erleidet unter den einzuhaltenen Reaktionsbedingungen infolge der räumlich günstigen Stellung von NH₂- und SCN-Gruppe an benachbarten C-Atomen im Anschluß an den Primärschritt [Gl. (1)] eine sofortige Cyclisierung zur 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-(4) (IV). Auch beim einfachsten Vertreter dieser Substanzklasse, dem Cystamin (Ia), führte die Cyanidbehandlung neben Cysteamin (IIa) nicht zum β -Rhodan-äthylamin (IIIa), sondern zum 2-Amino-thiazolin (V).

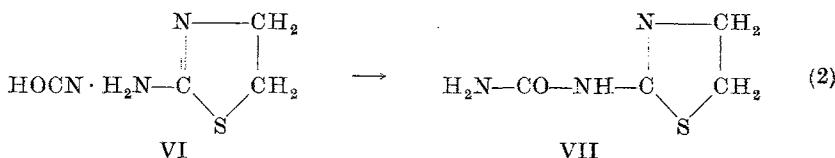


Damit ergibt diese Reaktionsfolge einen neuartigen Weg in die Thiazolin-chemie, der auch präparativ genutzt werden kann³.

² A. Schöberl, M. Kawohl und R. Hamm, Chem. Ber. 84, 571 (1951).

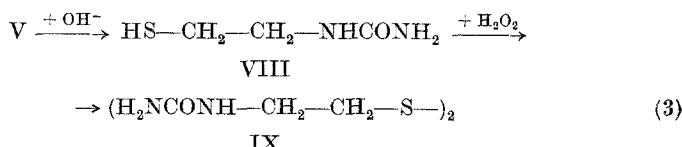
³ DBP 910 650 (1951), Fa. Knoll A. G., Ludwigshafen/Rh., Erf. A. Schöberl, „Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-thiazolinen bzw. Thiazolidon-(2)-imiden und deren Salzen“.

Letztere Möglichkeit erweist sich vor allem dann als brauchbar, wenn durch gleichzeitige Oxydation des primär entstehenden Thiols (II) während der Kaliumcyanideinwirkung dafür Sorge getragen wird, daß eine praktisch vollständige Überführung des Disulfids in das 2-Amino-thiazolinderivat erfolgt. So gelang beispielsweise beim Cystin eine wesentliche Ausbeutesteigerung⁴. Als diese „oxydative Cyanidspaltung“, bei der wir uns des Wasserstoffsuperoxyds bedienten, auf das *Cystamin* (Ia) übertragen wurde, fiel aus den noch alkalischen Lösungen eine schön kristallisierende, schwer lösliche Verbindung aus, die als das cyansäure Salz von 2-Amino-thiazolin (VI) identifiziert wurde⁵. Die Möglichkeit zur Bildung dieses cyansäuren Salzes, das mit Pikrinsäure das Pikrat der Base (V) lieferte, war dadurch gegeben, daß H_2O_2 in unseren Systemen eine teilweise Oxydation von Cyanid zu Cyanat bewirkt. Bei seinem Schmp. von 97° lagert es sich rasch und ziemlich quantitativ in N-Thiazolinyl-harnstoff (VII, 2-Ureido-thiazolin) vom Schmp. 166 bis 167° um⁶. Diese Umwandlung erfolgt auch beim Erwärmen des Salzes in wässriger Lösung [Gl. (2)]:



Das Harnstoffderivat (VII) ist in Wasser schwerer löslich als das cyan-saure Salz (VI). Die Substanzen lassen sich durch Vergleich ihrer Pikrate gut unterscheiden. Zur direkten Darstellung von N-Thiazolinylharn-stoff (VII) eignet sich die Umsetzung von Aminothiazolin mit Nitro-harnstoff oder mit Kaliumcyanat.

2-Aminothiazolin (V) ist gegen schwache und stärkere Alkalien in der Kälte beständig. Erst beim Erwärmen mit 2 n Natronlauge erfolgt Ringsprengung zum Thiol (β -Ureidoäthylmercaptan (VIII, N- β -Mercapto- β -äthyl-harnstoff), das nach der Oxydation zum Disulfid als Di-(β -ureido- β -äthyl)-disulfid (IX) isoliert wurde [Gl. (3)]:



⁴ A. Schöberl und R. Hamm, Chem. Ber. 81, 210 (1948).

⁵ An den ersten Versuchen hierüber beteiligte sich mein früherer Mitarbeiter Dr. R. Hamm, jetzt Kulmbach, Bundesforschungsanstalt für Fleischwirtschaft.

⁶ Die Umlagerung kann im Schmelzpunktsröhren beobachtet werden.

Das Disulfid (IX) kann entweder nach der Methode von *Mills* und *Bogert*⁷ aus Cystamin und Nitroharnstoff oder aus Cystaminhydrochlorid mit Kaliumcyanat dargestellt werden.

Nach Beobachtungen von *Crawhall* und *Elliot*⁸, die sich mit Thiazolinringsprengungen eingehend beschäftigt haben, besteht der erste Schritt dieser Hydrolyse in der Addition des nucleophilen OH-Ions an das C-Atom 2 des Ringes. Die Natur der Substituenten in der 2-Stellung bestimmt dann, ob die Ringsprengung zwischen S- und C-Atom oder zwischen N- und C-Atom stattfindet.

Im Falle des Cystins (Ib) haben vor Abschluß unserer eigenen Versuche *Behringer* und *Zillikens*⁹ einen eindeutigen synthetischen Beweis für die erstmalig von uns vorgeschlagene heterocyclische Formulierung (IV) der sogenannten „ α -Amino- β -rhodan-propionsäure“ (IIIb) von *Mauthner*¹⁰ mitgeteilt. Diese Synthese beruht im Prinzip auf der Addition von Isothioharnstoff an die Doppelbindung in α -Chloracrylsäure (bzw. deren Methylester) unter Bildung von S-(β -Chlor- β -carboxy-äthyl)-iso-thioharnstoff und dessen Cyclisierung durch Natronlauge, verd. Ammoniak oder Natriumhydrogencarbonat zur 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-(4) (IV). Selbstverständlich wurde dabei eine inaktive Säure erhalten.

Jedoch bestand bezüglich des Kristallwassergehaltes unserer aktiven und der racemischen, synthetisierten Aminothiazolincarbonsäure noch eine Diskrepanz. *Behringer* und *Zillikens*⁹ zweifelten den Gehalt von 1 Mol Kristallwasser bei der aktiven Säure an, weil sie bei ihrer synthetischen Verbindung und auch bei einem aus aktivem Cystin nach unserem Verfahren gewonnenen Präparat einen Wassergehalt von 3 Molen fanden. Es mußte daher der Wassergehalt verschiedener Präparate in Vergleichsversuchen überprüft werden, wobei verschiedene Bestimmungsmethoden herangezogen wurden. Unsere Ergebnisse weisen eindeutig aus, daß sich aktive L-Säure und inaktive Säure in ihrem Kristallwassergehalt unterscheiden, wie das auch in anderen Beispielen der Literatur bekannt ist. Die D,L-Aminothiazolincarbonsäure kristallisiert als Racemat mit 3 Molen Kristallwasser, die mit dem *Karl-Fischer*-Reagens erfaßbar sind, und die im Hochvakuum bei höherer Temperatur in kurzer Zeit abgegeben werden. 2 Mole davon sind aber locker gebunden, wie das auch *Behringer* und *Zillikens* feststellten. Nur diese werden im Vakuum-exsikkator bei Raumtemperatur in 2 bis 3 Tagen abgespalten. Die aktive 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-(4) dagegen kristallisiert, wie bereits mitgeteilt, stets nur mit einem Mol Kristallwasser.

⁷ *E. J. Mills* und *M. T. Bogert*, *J. Amer. Chem. Soc.* **63**, 1173 (1940).

⁸ *J. C. Crawhall* und *D. F. Elliot*, *J. Chem. Soc. London* **1952**, 3094.

⁹ *H. Behringer* und *P. Zillikens*, *Ann. Chem.* **574**, 140 (1951).

¹⁰ *J. Mauthner*, *Z. physiol. Chem.* **78**, 28 (1912).

Der gegenteilige Befund von *Behringer* und *Zillikens*⁹ ist darauf zurückzuführen, daß diese Autoren bei ihrer Cyanidspaltung ein weitgehend racemisiertes Cystin verwendeten¹¹. Bei der Aufarbeitung einer solchen Spaltung von D,L-Cystin macht sich die viel geringere Löslichkeit der inaktiven Säure stark bemerkbar. Es erübrigts sich dabei auch die Fällung als Kupfer(II)-salz, da die Säure direkt als schwer löslicher Niederschlag in Form des Trihydrats mit etwa 50%iger Ausbeute anfällt. Die inaktive Aminothiazolincarbonsäure bildet natürlich ebenfalls ein schwer lösliches, fliederfarbiges Kupfersalz, das jedoch im Gegensatz zur aktiven Säure kristallwasserfrei ist.

An dieser Stelle sei die Bemerkung eingeschaltet, daß es nicht gelang, die SS-Bindung im $\beta,\beta,\beta',\beta'$ -Tetramethylcystin, dem sogenannten Penicillamin-disulfid, durch Kaliumcyanid aufzubrechen.

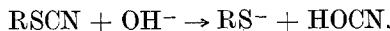
Als Beispiel für ein acyliertes Cystamin wurde dann zunächst das *N,N'-Dibenzoylcystamin* (Ic) untersucht, aus dem durch Kaliumcyanid-einwirkung β -N-Benzoylamino-äthylmercaptan (IIc) und β -N-Benzoyl-amino-äthylrhodanid (IIIc) entstehen sollten. Diese Spaltung wurde in methanolischer Lösung unter Zusatz von Bleiacetat durchgeführt, wobei sich nach geringer Erwärmung in 50- bis 60%iger Ausbeute das hellgelbe Mercaptid ($C_6H_5CONHCH_2CH_2S_2$)₂Pb bildete. Bei einer nachträglichen Fällung des Mercaptids mit Bleiacetat entsteht zunächst ein orange gefärbter Niederschlag, der sich rasch in die gelbe Form umwandelt. Aus dem Mercaptid wurde durch Zersetzen mit H_2S in Methanol das freie N-Benzyl-cysteamin (IIc) dargestellt; zu seiner weiteren Identifizierung wurde das Mercaptan mit 2,4-Dinitro-chlorbenzol und mit Benzylchlorid in Thioäther übergeführt. Benzylchlorid eignete sich auch an Stelle von Bleiacetat zum direkten Auffangen des Mercaptans während der Cyanidspaltung als β -N-Benzoylaminoäthyl-benzyl-sulfid. Die Acetylierung des Mercaptans (IIc) mit Essigsäureanhydrid lieferte die S-Acetylverbindung N-Benzoyl-S-acetyl-cysteamin, das mit Nitroprussidnatrium in wäßrig-ammoniakalischer Lösung eine verzögerte SH-Reaktion zeigt¹² und in einem geeigneten Medium bei Gegenwart

¹¹ Auf Vorschlag des einen von uns (Sch.) (Brief vom 6. Oktober 1952) bestimmten *Behringer* und *Zillikens* nachträglich die Drehung des von ihnen durch Säurehydrolyse von Haaren dargestellten Cystins und fanden nur $[\alpha]_D^{19,4} = -120 \pm 2,5^\circ$ (in 1 n HCl) statt eines Sollwertes von etwa -224° (briefliche Mitteilung vom 18. November 1952). Es ist daher verständlich, daß aus diesem Präparat nur racemische Aminothiazolincarbonsäure, die eben als Trihydrat kristallisierte, erhalten wurde. Bei der Darstellung von Cystin durch zu lange Säurehydrolyse von Haaren besteht immer die Gefahr einer teilweisen Racemisierung.

¹² Vgl. *F. Lynen, E. Reichert und L. Rueff*, Ann. Chem. **574**, 1 (1951). — *F. Lynen*, ebenda **574**, 33 (1951). — *Th. Wieland und E. Bokelmann*, ebenda **576**, 20 (1952). — *A. Schöberl und M. Stock*, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 1240 (1940).

von NH_4OH eine keratolytische Wirksamkeit etwa gegenüber Haaren besitzt, das heißt zur Haarverformung („Dauerwelle“) brauchbar ist.

Auch das 2. Spaltprodukt der Reaktion, das β -N-Benzoylaminoäthylrhodanid (IIIc), konnte nach Abtrennen des Mercaptids und Entfernung des überschüssigen Bleis aus dem Trockenrückstand isoliert werden. Die N-Benzoylierung des Aminorhodanids, das auch durch Umsetzung von β -N-Benzoylaminoäthylbromid mit Kaliumrhodanid zugänglich ist, verhindert also hier die Cyclisierung zum Thiazolinderivat. Während der Thiocyanäureester (IIIc) unseren Kaliumcyanidlösungen gegenüber stabil war, wird er bei der Behandlung mit stärkeren Alkalien hydrolytisch gespalten und bildet dabei neben wenig Mercaptan in guter Ausbeute Dibenzoylcystamin (Ic)¹³. Die Reaktionsfolge kann für die Darstellung von Cystamin ausgenutzt werden, wie inzwischen auch von *Eldjarn*¹⁴ anlässlich der Herstellung von ³⁵S-markiertem Cystamin (Ia) berichtet wurde. Der erste Schritt der Alkalieinwirkung auf Rhodanide¹⁵ dürfte eine Hydrolyse zu Mercaptan und Cyansäure sein:



Für die sich anschließende Disulfidbildung bestehen verschiedene Möglichkeiten (Luftoxydation des Thiols oder Oxydation mit Cyanat, Umsetzung zwischen Thiol und unverändertem Rhodanid)¹⁶.

Die Cyanidspaltung von *N,N'-Diacetyl-cystamin* (Id), das durch Acetylierung von Cystamin mit Essigsäureanhydrid zugänglich ist¹⁷, führte in methanolischer Lösung¹⁸ in Gegenwart von Bleiacetat ebenfalls zu dem erwarteten Mercaptid des N-Acetyl-cystamins (IId), das in orange gefärbten Blättchen kristallisiert und trocken beständig ist. Beim Stehenlassen in der Mutterlauge wandelte es sich in einigen Tagen in eine gelbe Modifikation um. Versuche zur Isolierung des β -N-Acetyl-aminoäthyl-rhodanids (IIId) oder eines Umwandlungsproduktes davon aus den Mutterlaugen schlugen hier allerdings fehl. Vielleicht erleidet diese sicherlich instabile Rhodanverbindung Sekundärreaktionen nach Art des verwandten β -N-Acetylaminoäthyl-bromids¹⁹.

Übersichtlicher verlief wiederum die Einwirkung von Kaliumcyanid auf Di-(β -ureidoäthyl)-disulfid (Ie und IX). Die Spaltung lieferte in

¹³ Beim Kochen in ammoniakalischen Lösungen erfolgte nur Disulfidbildung.

¹⁴ *L. Eldjarn*, Acta Chem. Scand. **5**, 677 (1951).

¹⁵ Vgl. *D. S. Tarbell* und *D. P. Harnisch*, Chem. Rev. **49**, 79 (1951).

¹⁶ *A. Schöberl* und *A. Wagner* in „Methoden der organischen Chemie“ (*Houben-Weyl-E. Müller*), 4. Aufl., Bd. IX, S. 69. Stuttgart: 1955.

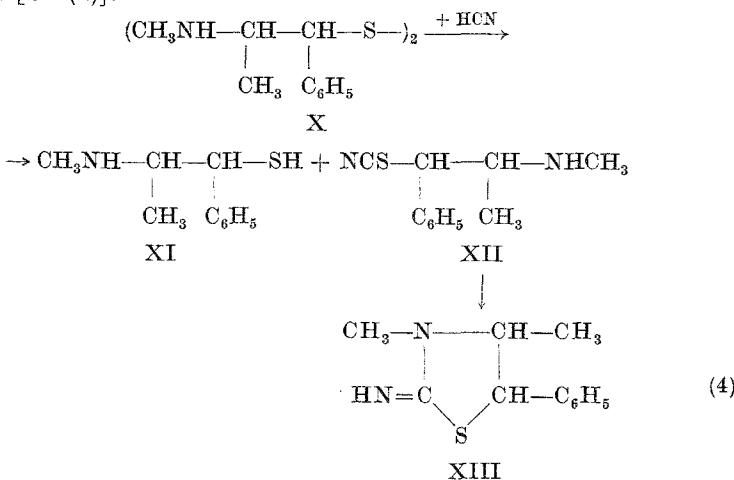
¹⁷ Vgl. *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 1117 (1891). — *R. Kuhn* und *G. Quadbeck*, Chem. Ber. **84**, 844 (1951).

¹⁸ In wässriger Lösung kann hier infolge Zersetzungsreaktionen nicht gearbeitet werden.

¹⁹ *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 2220 (1889).

Methanol bei Gegenwart von Bleiacetat ein blaßgelbes Mercaptid, dessen Ausbeute bei längerer Reaktionsdauer bis auf etwa 90% anstieg. Diese hohe Mercaptidausbeute [sie dürfte nach Gl. (1) nur 50% betragen] spricht bei diesem Beispiel für die Bildung von 2 Molen Mercaptan aus 1 Mol Disulfid, was sicherlich mit der Instabilität des primär entstehenden Rhodanids (IIIe) in alkalischer Lösung zu erklären ist. Das bisher unbekannte β -N-Ureidoäthyl-mercaptop (IIe) konnte aus dem Mercaptid durch Zersetzung mit H_2S dargestellt werden. Seine Identifizierung erfolgte unter anderem durch Überführung in Thioäther mittels 2,4-Dinitrochlorbenzol und mit Benzylchlorid. Mit Essigsäureanhydrid wurde aus ihm das N,S-Diacetyl- β -ureido-äthylmercaptop bereitet. Mit dem wasserlöslichen, keratolytisch wirksamen N-Ureidoäthylmercaptop (VIII) lassen sich Haare glatt verformen und anschließend mit Oxydationsmitteln wieder fixieren (Prinzip der sogenannten „kalten Dauerwellen“).

Der Einfluß einer N-Alkylierung im Cystamin auf den Chemismus der Cyanidspaltung wurde am Beispiel des Di-(α -phenyl- β -methyl- β -methylamino-äthyl)-disulfids (X), das aus (—)-Chlor-pseudo-ephedrin-hydrochlorid über ein „inneres Bunte-Salz“ nach Bretschneider²⁰ zugänglich ist, untersucht. Die Cyanideinwirkung sollte bei ihm folgendermaßen verlaufen [Gl. (4)]:



Da hier beim primär entstehenden Rhodanid (XII) am Stickstoff der CH_3NH -Gruppe nur noch ein wanderungsfähiges H-Atom für die Cyclisierung zur Verfügung steht, war an Stelle des 2-Aminothiazolins ein 2-Imino-thiazolidin (XIII) zu erwarten. Aus den Arbeiten von Gabriel und Mitarbeitern kennt man eine Reihe von Cyclisierungen dieser Art²¹.

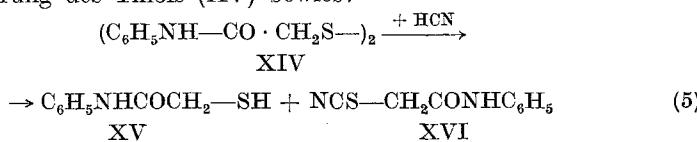
²⁰ H. Bretschneider, Mh. Chem. 81, 385 (1950).

²¹ Vgl. S. Gabriel und R. Stelzner, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2381 (1896). — W. Marchwald und O. Frobenius, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 3544 (1901).

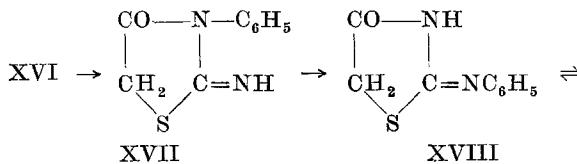
Ferner ist in Patenten der Fa. Knoll A. G.²² aus der Umsetzung zwischen Chlorephedrin und Alkalirhodanid ein Rhodanid beschrieben, das unterhalb pH 5,4 als offenkettige Verbindung beständig ist, sich aber bei höherem pH in das isomere, cyclische 2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidin (XIII) umlagert. Dieses Thiazolidin findet als rhodanwasserstoffsäures Salz als Medikament in der Therapie des Bronchialasthmas Verwendung²³.

Für die Cyanidspaltung des Disulfids X erwies sich ein wäßriges Medium vom pH 5 bis 6 am günstigsten. Sie wurde daher in Acetatpuffer vorgenommen. Das entsprechende Mercaptan XI ließ sich als Quecksilber(II)-mercaptid abscheiden. Zur Abtrennung des Thiazolidins (XIII) wurde die verhältnismäßig geringe Löslichkeit des rhodanwasserstoffsäuren Salzes der Base ausgenutzt. Das Thiazolidinderivat der Spaltung war mit dem nach dem Patent hergestellten 2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidin (XIII) identisch. Damit lag eine neue, auch praktisch auswertbare Synthese dieses Thiazolidon-(2)-imides vor³. Es konnte überdies auch durch Kaliumcyanidbehandlung des Thioschwefelsäureesters, der aus (—)-Chlorpseudo-ephedrin-hydrochlorid mit Natriumthiosulfat entsteht, gewonnen werden²⁴. In der hierbei vorliegenden alkalischen Reaktionslösung erfolgt ebenfalls sofort Cyclisierung der primär gebildeten Rhodanverbindung (XII).

Eine ähnliche Cyclisierung eines Thiocyansäureesters ist auch bei der Cyanidspaltung von *Dithiodiglykolsäureanilid* (XIV) mit im Spiele, die zuerst *Bersin*²⁵ kurz nach folgender Gl. (5) formulierte, allerdings nur durch Isolierung des Thiols (XV) bewies:



Für das 2. Spaltstück (XVI) hatte Bersin²⁵ einen Ringschluß zum Phenylhydantoin 2-Imino-3-phenyl-thiazolidon-(4) (XVII) angenommen [Gl. (6)]:



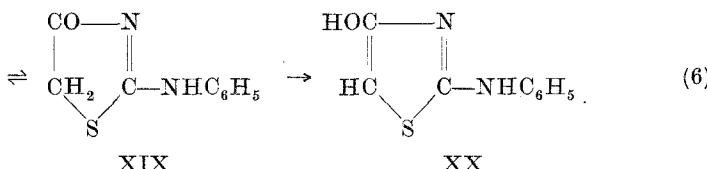
²² USP. 2558068 (1949) und DBP. 841149 (1949), Fa. Knoll A. G., Ludwigshafen/Rh., Erf. *A. Wolf*.

²³ A. Kraushaar, Ärztl. Wschr. 5, 779 (1950). — F. Hein, Klin. Wschr. 30, 760 (1952). Vgl. die Priatanpräparate der Fa. Chem. Werke Minden i. W.

²⁴ H. B. Footner und S. Smiles. J. Chem. Soc. London 127, 2881 (1925).

²⁵ Th. Bering in „Ergebnisse der Enzymforschung“, herausgeg. von

F. F. Nord und R. Weidenhagen, Bd. IV, S. 68. Leipzig. 1935.



Es ist in der Tat lange bekannt²⁶, daß das Rhodanacetanilid (XVI) einen Ringschluß zu einem Thiazolidon (XVII) erleidet. Jedoch stabilisiert sich auch diese Verbindung unter Bildung von 2-Phenylimino-thiazolidon-(4) (XVIII) bzw. 2-Phenylamino-thiazolon-(4) (XIX), das wegen der sicherlich vorliegenden Aromatisierungstendenz des Systems wohl besser als 2-Phenylamino-4-hydroxythiazol (XX) zu formulieren ist.

Bei der Wiederholung der Einwirkung von Kaliumcyanid auf Dithiodiglykolsäureanilid isolierten wir einwandfrei die beiden erwarteten Spaltprodukte Thioglykolsäureanilid (XV) und 2-Phenylamino-4-hydroxythiazol (XX).

Experimenteller Teil

1. „Oxydative Cyanidspaltung“ von Cystamin (Ia)

5 g (0,065 Mol) Cystamin in 100 ml Wasser wurden unter Eiskühlung langsam mit 3%iger H_2O_2 -Lösung bis zur negativen SH-Reaktion mit Nitroprussidnatrium (= NPN) oxydiert und mit 13 g (0,2 Mol) Kaliumcyanid versetzt. Nach 10 Min. wurde das nunmehr neu entstandene Mercaptan wiederum unter Kühlung in gleicher Weise oxydiert und diese Nachoxydation in Abständen von 10 Min. mehrmals wiederholt, bis auch nach längerem Stehen im Eisschrank die SH-Reaktion kaum noch stärker wurde. Aus der Lösung schieden sich dabei 2,4 g cyansäures 2-Aminothiazolin (VI) in farblosen, groben Nadeln ab; Schmp. 97°. Eine wäbr. Lösung des Salzes lieferte mit Pikrinsäure das goldgelbe Pikrat des 2-Aminothiazolins vom Schmp. 235°.

$\text{C}_4\text{H}_7\text{ON}_3\text{S}$ (145,2). Ber. N 28,95. Gef. N 28,93.

2. Umlagerung von cyansäurem 2-Aminothiazolin (VI) in N-Thiazolinyl-harnstoff (VII)

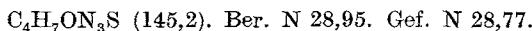
Bei der Schmp.-Bestimmung mit dem Salz bemerkte man unmittelbar nach dem Durchschmelzen bei 97° ein Wiedererstarren zu einer undurchsichtigen weißen Masse, die beim weiteren Erhitzen dann einen Schmp. von 166 bis 167° zeigte. Die gleiche Umwandlung trat auch beim Umkristallisieren bei höherer Temperatur, z. B. aus siedendem Wasser, ein. — Eine größere Menge des cyansäuren Salzes wurde kurze Zeit über den Schmp. erhitzt. Das Umlagerungsprodukt ist eine sehr schwache Base von begrenzter Wasserlöslichkeit. Mischschmp. mit Thiazolinyl-harnstoff keine Depression. Aus der wäbr. Lösung erhält man mit Pikrinsäure ein zitronengelbes Pikrat vom Schmp. 186° (Mischschmp. keine Depression).

²⁶ H. L. Wheeler und T. B. Johnson, Amer. Chem. J. 28, 138 (1902). — G. Frerichs und H. Beckurts, Arch. Pharmaz. 238, 615 (1900).

3. *N-Thiazolinylharnstoff*

a) 2 g (0,02 Mol) 2-Aminothiazolin und 2,6 g (0,04 Mol) Nitroharnstoff²⁷ wurden in 50 ml Wasser allmählich zum Sieden erhitzt, wobei eine Gasentwicklung zu beobachten war, und dann 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Die filtrierte Lösung engte man im Vak. bis zur Auskristallisation des Thiazolinylharnstoffs ein. Ausbeute nach mehrstünd. Stehen im Eisschrank und Waschen mit Wasser, Äthanol und Äther 0,7 g = 25% d. Th. Schmp. 167 bis 168°.

b) 1,8 g (0,01 Mol) 2-Amino-thiazolin-hydrobromid und 0,8 g (0,01 Mol) Kaliumcyanat wurden in 15 ml Wasser 1 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Der beim Abkühlen entstandene Kristallbrei wurde abgesaugt und gewaschen. Schmp. 167°. Mischschmp. mit dem unter a erhaltenen Produkt 167°. Der Thiazolinylharnstoff ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, gut löst er sich in Methanol und Äthanol.



4. *Oxydation von Cyanid zu Cyanat mit Wasserstoffsuperoxyd*

Zu 2,50 g Kaliumcyanid in 30 ml Wasser wurden im Laufe 1 Std. unter Eiskühlung 6 ml 15%ige H_2O_2 -Lösung zugetropft. Nach dem Stehen über Nacht bei Raumtemp. füllte man in einem Meßkolben auf 50 ml auf. 10 ml von dieser Lösung wurden zur vollständigen Fällung von Cyanid und Cyanat mit einem Überschuß an Silbernitratlösung versetzt. Beim Ansäuern mit verd. Salpetersäure löste sich das Silbercyanat wieder auf. Der Silbercyanidniederschlag wurde quantitativ gesammelt und getrocknet. Er wog 0,5560 g = 48% d. Th.

5. *Spaltung von 2-Aminothiazolin durch Alkali*

3 g 2-Amino-thiazolin-hydrobromid wurden mit 30 ml 2 n NaOH 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. In der abgekühlten Lösung oxydierte man das entstandene Thiol durch Zutropfen von 3%iger H_2O_2 -Lösung. Dann wurde mit 2 n HCl neutralisiert und im Vak. bis zur Kristallisation eingeengt. Nach längerem Stehen wurde das Di-(β -ureidoäthyl)-disulfid (IX) abgesaugt. Schmp. 163°. Mischschmp. keine Depression.

6. *Di-(β -ureidoäthyl)-disulfid (IX)*

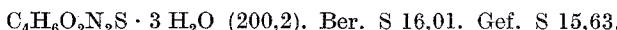
3 g (0,013 Mol) Cystaminhydrochlorid und 3 g (0,037 Mol) Kaliumcyanat wurden in 30 ml Wasser 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen kristallisierten 2 g des Disulfids aus, die Mutterlauge lieferte beim Einengen nochmals 1 g. Gesamtausbeute rund 94% d. Th. Schmp. 165°. Mischschmp. mit einem nach *Mills* und *Bogert*⁷ hergestellten Präparat 165°. Acetylierung: 0,5 g Disulfid IX wurden mit 5 ml Essigsäureanhydrid $\frac{3}{4}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisierte die Diacetylverbindung aus. Schmp. 205° aus Methanol. Gegen Natriumplumbitlösung ist diese Verbindung erheblich beständiger als das Ausgangsdisulfid.



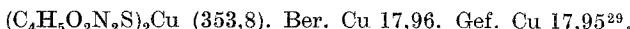
²⁷ *J. Thiele und A. Lachmann, Ann. Chem.* **288**, 281 (1889).

7. Cyanidspaltung von inaktivem Cystin

4,2 g (0,0175 Mol) inaktives Cystin²⁸ und 6,8 g (0,105 Mol) Kaliumcyanid in 180 ml Wasser blieben 1 Std. stehen. Dann tropfte man in die Lösung 15%ige H₂O₂-Lösung ein, bis die SH-Reaktion mit NPN negativ war. Dieses Nachoxydieren wurde halbstündlich wiederholt, bis auch nach längerem Stehen keine deutliche SH-Reaktion mehr auftrat. Der Verbrauch an H₂O₂-Lösung betrug insgesamt 11 ml. Die Lösung verfärbte sich während der Reaktion gelblich. Nach 2 Stdn. wurde sie mit Eisessig neutralisiert und heiß mit Carboraffin entfärbt. Beim Abkühlen des Filtrats fiel das Trihydrat der inaktiven 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-(4) (IV) in weißen Blättchen aus. Einengen der Mutterlauge im Vak. vervollständigte die Kristallisation. Ausbeute 3,4 g = 50% d. Th.



Zur Herstellung des Kupfersalzes wurde eine wäbr. Lösung der Säure mit Kupfer(II)-acetatlösung gefällt. Der fliederfarbene Niederschlag wurde abfiltriert, mit heißem Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Im Hochvak. bei 110° wurde kein Gewichtsverlust beobachtet.



8. Kristallwasserbestimmungen an inaktiver 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-(4)

Die unter 7 dargestellte Säure wurde nochmals aus Wasser umkristallisiert und an der Luft getrocknet³⁰.

a) Es wurde in der Trockenpistole im Ölpumpenvak. über P₂O₅ 5 Stdn. bei 65° und anschließend 15 Stdn. bei Raumtemp. getrocknet: 207,97 (125,47) mg ergaben einen Gewichtsverlust von 55,05 (33,12) mg. Gef. 26,44% H₂O.

b) Titration nach der *Karl-Fischer*-Methode: 33,55 (37,10) mg verbrauchten 4,20 (4,50) ml Reagens (1 ml = 2,23 mg H₂O). Gef. 26,73% H₂O, ber. 26,99% H₂O (für Trihydrat).

c) Im Vakuumexsikkator über P₂O₅ nach 36 Stdn.: 226,32 mg ergaben einen Gewichtsverlust von 43,46 mg. Gef. 19,20% H₂O.

9. Kristallwasserbestimmungen an aktiver 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-(4)

Die nach Schöberl und Hamm⁴ aus L-Cystin gewonnene aktive Säure kristallisierte man nochmals aus Wasser um und trocknete an der Luft.

a) Trocknung wie unter 8 a: 136,79 mg ergaben einen Gewichtsverlust von 15,45 mg. Gef. 11,30% H₂O.

b) Titration nach der Methode von *Karl Fischer*: Die Substanz wurde in ein trockenes Reagensglas eingewogen. Dann ließ man das Reagens³¹ aus der Bürette direkt auf die Substanz laufen, bis ein Farbumschlag von hellgelb nach bräunlich zu erkennen war. Gegen Ende der Titration mußte die Lösung mit einem dünnen Glasstab durchmischt werden, ehe man mit

²⁸ Dargestellt aus L-Cystin durch Kochen mit Salzsäure nach *L. Hollander* und *V. du Vigneaud*, *J. Biol. Chem.* **94**, 244 (1931).

²⁹ Mittelwert aus 5 jodometrischen Bestimmungen.

³⁰ Ein Vergleichspräparat überließ freundlicherweise Herr *H. Behringer*, München.

³¹ Gestiftet von der Fa. E. Merck, Darmstadt.

den letzten Tropfen den Endpunkt bestimmte: 138,58 (40,30) mg verbrauchten 6,05 ml (1 ml = 2,24 mg H₂O) bzw. 2,3 ml (1 ml = 2,0 mg H₂O) Reagens. Gef. 11,32% H₂O, ber. 10,97% H₂O (für Monohydrat).

c) Im Vakuumexsikkator über P₂O₅ nach 36 Stdn.: 238,48 mg verloren 2,68 mg = 1,12% der Einwaage.

10. D,L-Tetramethylcystin (Penicillamindisulfid)

Durch die Lösung von 6 g D,L- β,β -Dimethyleystein-hydrochlorid³² in 40 ml Wasser mit einem Zusatz von verd. Ammoniak (pH 9) und einer Spur Eisen(III)-chlorid wurde bis zur Durchoxydation Luft geblasen. Dann engte man im Vak. zur Trockene ein. Der Rückstand wurde mit wenig Wasser aufgenommen und das Disulfid durch Äthanolzugabe gefällt. Ausbeute 4,5 g = 94% d. Th.³³. Tetramethylcystin wurde von wäßrigen Kaliumcyanidlösungen nicht angegriffen. Jedoch liefert Dimethylcystein mit NPN die für Thiole charakteristische Farbreaktion.

11. β -N-Benzoylamino-äthylrhodanid (IIIc)

14,6 g (0,064 Mol) β -N-Benzoylaminoäthylbromid und 7,5 g (0,077 Mol) Kaliumrhodanid wurden in 100 ml Methanol 1 Std. unter Rückfluß gekocht und das ausgefallene Kaliumbromid abfiltriert. Dem durch Abdampfen im Vak. erhaltenen Rückstand wurde das Rhodanäthylbenzamid durch Extraktion mit Benzol entzogen. Beim Abkühlen kristallisierten 7,5 g in feinen Nadeln aus. Nach mehrmaligem Umlösen aus Wasser und Benzol Schmp. 78°.

C₁₆H₁₆ON₂S (206,3). Ber. C 58,25, H 4,89, N 13,58, S 15,55.
Gef. C 58,00, H 4,65, N 13,62, S 16,07, 15,19.

Umsetzungen mit dem Rhodanid IIIc:

a) Eine Lösung von Benzoylaminoäthylrhodanid wurde mit 2 n NaOH kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Bereits bei Zugabe der Natronlauge trübe sich die Lösung und beim weiteren Erhitzen fiel das Dibenzoylcystamin³⁴ vom Schmp. 130° aus. Die SH-Reaktion in der Mutterlauge war positiv.

b) 0,5 g Benzoylaminoäthylrhodanid wurden in 50 ml verd. Ammoniak 10 Min. gekocht. Dabei trübe sich die Lösung und es kristallisierten 0,32 g (74% d. Th.) Dibenzoylcystamin aus. SH-Reaktion in Mutterlauge negativ.

c) 0,5 g Benzoylaminoäthylrhodanid wurden 6 Stdn. mit 30 ml halbkonz. Salzsäure unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten der Lösung kristallisierte Benzoesäure aus. Das in der Lösung gebildete Mercaptan wurde mit 0,1 n Jodlösung zum Disulfid oxydiert. Die Lösung lieferte dann mit Pikrinsäure das Cystaminpikrat.

d) Benzoylaminoäthylrhodanid wurde kurze Zeit in der Hitze in salzsaurer Lösung mit Zinkstaub behandelt. Das Filtrat verbrauchte sofort 0,1 n Jodlösung. Dabei trat Trübung auf und Dibenzoylcystamin kristallisierte aus.

³² Gestiftet von der Fa. Kalle & Co., Biebrich a. Rh.

³³ Vorschrift nach einer Privatmitteilung der Fa. Merck & Co., Inc., New York.

³⁴ W. Coblenz und S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 1122 (1891).

12. *Cyanidspaltung von N,N'-Dibenzoylcystamin (Ic)*

a) Eine methanol. Lösung von 3 g (0,0083 Mol) Dibenzoylcystamin und 3 g (0,046 Mol) Kaliumcyanid wurde $\frac{1}{2}$ Std. auf 50 bis 60° erwärmt. Die SH-Reaktion mit NPN war dann stark positiv. Man fügte jetzt einen Überschuß an methanol. Bleiacetatlösung (50 g krist. Bleiacetat in 100 ml Methanol) zu, wobei ein orange gefärbter Niederschlag entstand, dessen Farbe nach wenigen Sek. in hellgelb umschlug. Nach längerem Stehen fiel aus dem Filtrat wieder etwas gelber Niederschlag aus. Beide Fällungen ergaben zusammen (mit Methanol und Äther gewaschen und getrocknet) 2,9 g (62% d. Th.).

$C_{18}H_{20}O_2N_2S_2Pb$ (567,7). Ber. N 4,94. Gef. N 4,83.

Jodometrische Titration: 49,5 mg (in 5 ml Eisessig) verbrauchten 1,88 ml 0,1 n Jodlösung (ber. 1,74 ml).

Zur Darstellung des *N-Benzoylcystamins (IIc)* wurde in die Aufschämmung von 1,2 g Bleimercaptid in Wasser H_2S eingeleitet und die Lösung nach Abtrennen des Bleisulfids im Vak. eingeengt. Es blieben 0,59 g farbloses Öl mit typischem Mercaptangeruch zurück, das beim Anreiben in feinen Nadeln kristallisierte. Reinigung durch 2malige Umkristallisation aus Benzol; Schmp. 110°. Reinheitskontrolle durch jodometrische Titration in Eisessig unter Eiskühlung. — Zur Darstellung eines Thioäthers wurde das Mercaptan in Methanol-Wasser bei Gegenwart von NaOH mit 2,4-Dinitrochlorbenzol umgesetzt. Der Thioäther ist blaßgelb und kann aus Benzol oder Aceton umkristallisiert werden. Feine Nadeln, Schmp. 180°.

$C_{15}H_{18}O_5N_3S$ (347,3). Ber. N 12,10, S 9,23. Gef. N 11,83, S 8,97.

b) Einer noch etwas warmen Lösung von 2 g (0,031 Mol) Kaliumcyanid und 2 g (0,006 Mol) Dibenzoylcystamin in Methanol wurden 4 ml (0,035 Mol) Benzylchlorid zugesetzt. Sogleich fiel Kaliumchlorid aus. Es wurde noch 10 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt und vom KCl abgetrennt. Beim Versetzen mit dem gleichen Volumen Wasser trat Entmischung ein und es setzte sich ein dickflüssiges, farbloses Öl ab, das bei Eiskühlung fast völlig durchkristallisierte. Der Kristallbrei wurde nochmals mit Wasser behandelt. Ausbeute an Benzylthioäther 1,82 g (60% d. Th.). Schmp. 75° aus Methanol (nach Literatur 78 bis 80°³⁵).

$C_{16}H_{17}ONS$ (271,4). Ber. N 5,16. Gef. N 5,25.

c) 1,25 g (0,0035 Mol) Dibenzoylcystamin und 1,25 g (0,019 Mol) Kaliumcyanid wurden in überschüssiger methanol. Bleiacetatlösung gelöst und etwa $\frac{1}{2}$ Std. auf 50 bis 60° erwärmt. Nach dieser Behandlung ließen sich 1,15 g des hellgelben Mercaptids abtrennen (96% d. Th.). Das Filtrat wurde mit Eisessig auf pH 6 bis 7 eingestellt und im Vak. zur Trockene eingedampft. Aus dem festen Rückstand konnte die Rhodanverbindung (IIIc) durch Auskochen mit Benzol extrahiert werden. Abdunsten des Benzols lieferte zunächst ein Öl, das aber kristallisierte. Nadeln aus heißem Wasser, Schmp. 74° (Mischschmp. keine Depression).

13. *N-Benzoyl-S-acetyl-cystamin*

N-Benzoyl-cystamin (IIc) wurde mit Essigsäureanhydrid 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillation des überschüssigen Anhydrids blieb

³⁵ W. Michels, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 3048 (1892), erhielt den Thioäther durch Benzoylierung von β -Aminoäthyl-benzyl-sulfid.

eine weiße, zähe und mit feinen Nadeln durchsetzte Masse zurück, die durch Verreiben mit Äther gereinigt wurde. Schmp. 82° (unscharf). Die Substanz ist schwerlöslich in Äther, leichtlöslich in Methanol und Benzol und einigermaßen löslich in Wasser.

$C_{11}H_{13}O_2NS$ (223,3). Ber. N 6,27. Gef. N 6,35.

Wird eine wässr. Lösung dieses diacylierten Cysteamins mit NPN und verd. Ammoniak versetzt, so färbt sie sich langsam bei Raumtemp. violett. Die Schnelligkeit der Farbvertiefung hängt von der Ammoniakkonzentration ab.

Keratolytische Wirksamkeit: Eine wässr.-methanol., schwach ammoniakal. Lösung von N-Benzoyl-S-acetyl-cysteamin ließ man auf eine gewaschene, um einen Glasstab gewickelte Haarsträhne etwa 1/2 Std. bei 40° einwirken. Die anfangs klare Lösung trübe sich und das Haar verklebte durch das entstehende Dibenzoylcystamin. Daher mußte das Haar vor dem Stabilisieren mit 3%iger H_2O_2 -Lösung gut mit Methanol gewaschen werden. Die Kräuselung des Haares war aber gut gelungen.

14. *N,N'-Diacetylcystamin (Id)*

3 g (0,0135 Mol) Cystaminhydrochlorid, 3,63 g (0,027 Mol) Natriumacetat und 15 ml Essigsäureanhydrid wurden 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abtrennen des dabei ausfallenden Kochsalzes wurde das Anhydrid im Vak. abdestilliert. Es blieben 4,11 g fast farbloses Öl zurück, das beim Anreiben kristallisierte. Ausbeute nach dem Umlösen aus Benzol fast 90% d. Th. Schmp. 87° (entsprechend der Angabe in der Literatur¹⁷⁾).

$C_8H_{16}O_2N_2S_2$ (236,4). Ber. S 27,13. Gef. S 26,83.

15. *Cyanidspaltung von N,N'-Diacetylcystamin (Id)*

1 g (0,0042 Mol) Diacetylcystamin und 1 g (0,015 Mol) Kaliumcyanid wurden mit 10 ml methanol. Bleiacetatlösung 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Schon beim Erwärmen der anfangs klaren Lösung begann das orange gefärbte, in Blättchen kristallisierende Mercaptid auszufallen; seine Menge nahm während der Reaktion rasch zu. Schließlich konnten 0,92 g des Bleimercaptids abgesaugt werden. Das Filtrat ergab durch wiederholtes Erwärmen und Abkühlen weitere 0,26 g. Gesamtausbeute 63% d. Th. (bezogen auf die Zusammensetzung $(RS)_2Pb$). Im gepreßten Zustand glitzert das Mercaptid wunderschön golden.

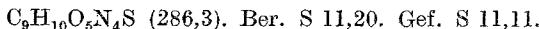
Jodometrische Titration: 19,3 mg Mercaptid verbrauchten in 10 ml verd. Schwefelsäure 0,98 ml 0,1 n Jodlösung (ber. 0,87 ml).

16. *Cyanidspaltung von Di-(β -ureidoäthyl)-disulfid (Ie)*

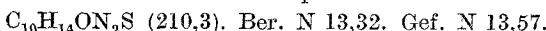
Eine Lösung von 2,2 g (0,0093 Mol) dieses Disulfids in Methanol und eine solche von 2 g (0,031 Mol) Kaliumcyanid und 5 g (0,013 Mol) krist. Bleiacetat in Methanol wurden bei Raumtemp. zusammengegeben. Bereits nach 3 Min. zeigte sich in der anfangs klaren Lösung der erste Mercaptidniederschlag in Form von kleinen hellgelben, büschelartigen Kristallen. Seine Menge nahm durch zweitägiges Stehenlassen dauernd zu und schließlich waren es 3,75 g (85% d. Th.). Ein anderer Ansatz lieferte insgesamt 91% d. Th. an Niederschlag. Die letzten Fraktionen des Mercaptids waren schmutzig verfärbt und auch die Lösungen wurden braungelb.

17. β -N-Ureidoäthylmercaptan (IIe)

In eine Aufschlammung des in Versuch Nr. 16 gewonnenen Bleimercaptids in Methanol wurde einige Zeit H_2S eingeleitet. Das Bleisulfid wurde abfiltriert und die Lösung im Vak. zur Trockene eingedampft, wobei das farblose, kristallisierte Mercaptan mit typischem Mercaptangeruch zurückblieb. Das Rohprodukt schmolz bei 86° (SH-Reaktion mit NPN stark positiv). Es ist in Wasser, besser jedoch in organischen Lösungsmitteln löslich. Jodometrische Titration: 22,8 mg Mercaptan in 5 ml Eisessig verbrauchten (Eiskühlung) 1,52 ml 0,1 n Jodlösung (ber. 1,90 ml). — Thioäther mit 2,4-Dinitrochlorbenzol: Eine Lösung von β -Ureidoäthylmercaptan in Methanol wurde mit der äquivalenten Menge Natronlauge (30%ige Lösung) und mit einer methanol. Lösung von 2,4-Dinitrochlorbenzol versetzt. Es entstand sofort eine tief gelb gefärbte Lösung und dann fiel auch sogleich der Thioäther als blaßgelber, kristalliner Niederschlag aus. Schmp. 201° aus Methanol.



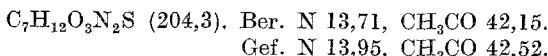
Thioäther mit Benzylchlorid: In wäbr. natronalkal. Lösung wurde β -Ureidoäthylmercaptan mit einem Überschuß an Benzylchlorid kräftig geschüttelt. Die Mischung blieb dann noch einige Stdn. stehen. Es schied sich ein farbloser, kristalliner Thioäther aus. Schmp. 120° aus Benzol.



Keratolytische Wirksamkeit: Gewaschenes, um einen Glasstab gewickeltes Haar wurde in der wäbr., neutral reagierenden Lösung von β -Ureidoäthylmercaptan etwa 20 Min. bei 30° stehen gelassen, dann gespült und mit 3%iger H_2O_2 -Lösung stabilisiert. Das Haar war nach dieser Behandlung kraus.

18. N,S-Diacetyl- β -ureido-äthylmercaptan

β -Ureidoäthylmercaptan wurde mit Essigsäureanhydrid 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach der Abdestillation des überschüssigen Anhydrids im Vak. blieb das Acetylierungsprodukt fest zurück. Schmp. 140 bis 142° aus Methanol. Es zeigte eine verzögerte SH-Reaktion mit NPN. Die Diacetylverbindung ist wasserlöslich, schwerlöslich in Äther und leichtlöslich in Methanol und Benzol.

19. Cyanidspaltung von Di-(α -phenyl- β -methyl- β -methylamino-äthyl)-disulfid (X)

Zunächst wurde aus (—)-Chlor-pseudo-ephedrin-hydrochlorid³⁶ mit $[\alpha]_D^{20} = -115^\circ$ (5%ige Lösung in Wasser) nach dem Verfahren von Bretschneider³⁷ durch Umsetzung mit Natriumthiosulfat die (—)-Methylamino-äthyl-benzyl-thioschwefelsäure $CH_3NH \cdot CH(CH_3) \cdot CH(C_6H_5) \cdot SSO_3H$ in einer Ausbeute von 95% d. Th. hergestellt. Zersp. 150° . $[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$ (0,15%ige Lösung in Wasser).



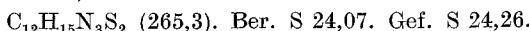
Dieser Thioschwefelsäureester („inneres Bunte-Salz“) wurde dann durch

³⁶ Gestiftet von der Fa. Knoll A. G. in Ludwigshafen durch Vermittlung von Herrn Prof. Dr. K. Kraft.

³⁷ H. Bretschneider, Mh. Chem. 81, 372 (1950).

Hydrolyse mit Salzsäure und Luftoxydation nach *Bretschneider*²⁰ in das Hydrochlorid des Disulfids X übergeführt.

Zur Cyanidspaltung dieses Disulfids wurden nunmehr 4,3 g (0,0095 Mol) des oben dargestellten Hydrochlorids in 40 ml 2 m Acetatpuffer vom pH 5,2 gelöst und mit einer währ. Lösung von 4 g (0,062 Mol) Kaliumcyanid vom pH 6 (pH-Einstellung mit verd. Salzsäure) versetzt. Diese Mischung wurde 20 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, wobei langsam Trübung und geringe Gelbfärbung auftrat. Die SH-Reaktion mit NPN war stark positiv. Nun wurde mit konz. Salzsäure angesäuert, die Blausäure auf dem Wasserbad vertrieben und zur Klärung mit Carboraffin geschüttelt. Es folgte in der abgekühlten Lösung die Fällung des Thiols mit währ. Quecksilber(II)-chloridlösung, wobei ein käsiger Niederschlag entstand, der sich nach dem Stehenlassen über Nacht gut abtrennen ließ. Das Filtrat wurde mit H₂S vom Quecksilber befreit und im Vak. zur Trockene gebracht. Den in wenig Wasser aufgenommenen Rückstand versetzte man mit einer konz. Kaliumrhodanidlösung. Es kristallisierte dann das rhadanwasserstoffsäure Salz von (+)-2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidin (XIII) aus. Schmp. 171° aus Wasser oder Methanol (wie in Literatur²²). $[\alpha]_D^{20} = +124^\circ$ (5%ige Lösung in Methanol).



Aus der währ. Lösung dieses Salzes entstand mit Natriumpikratlösung ein gelbes Pikrat. Schmp. 121°, Nadeln aus Wasser.

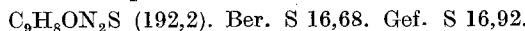


20. (+)-2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidin (XIII)

In eine währ. Lösung von 2,1 g (0,008 Mol) (—)-Methylaminoäthylbenzylthioschweifelsäure (vgl. Vorschrift Nr. 19) wurde die Lösung von 0,52 g (0,008 Mol) Kaliumcyanid eingetragen. Die Lösung begann sich sofort zu trüben und nach 1stünd. Stehen bei 30° hatte sich die Base als Öl abgeschieden. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wurde auf wenige Milliliter eingengegt und mit konz. Kaliumrhodanidlösung das rhadanwasserstoffsäure Salz der Base gefällt. Ausbeute 1,54 g (75% d. Th.). Schmp. 170° (Mischschmp. keine Depression).

21. Cyanidspaltung von Dithiodiglykolsäureanilid (XIV)

Eine Lösung von 0,3 g (0,0009 Mol) Dithiodiglykolsäureanilid und 0,3 g (0,0046 Mol) Kaliumcyanid in 30 ml Methanol wurde etwa 1/2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure engte man im Vak. zur Trockene ein. Dem Rückstand ließ sich das Thiol mit kaltem Äther entziehen. Nach dem Abdampfen des Äthers kristallisierte das Thioglykolsäureanilid (XV) als strahlige Masse. Aus dem mercaptanfreien Rückstand konnte dann mit absol. Äthanol das 2-Phenylamino-4-hydroxy-thiazol (XX) extrahiert werden. Schmp. 177° aus Äthanol (wie in Literatur).



Für wirksame Unterstützung dieser Untersuchungen durch Sachbeihilfen gebührt unser Dank der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem „Fonds der Chemischen Industrie“. Die eine von uns (K.) dankt ferner dem „Verband der Chemischen Industrie“ für eine Studienbeihilfe ganz besonders.