

Die Mischschmelzpunkte mit den entsprechenden Substanzen aus Isopilosin ergaben keine Erniedrigung.

Isopilosin aus Pilosin

2 g Pilosin ($[\alpha]_D^{20} + 82^\circ$) werden in 60 cm³ 5% wäßriger Natronlauge gelöst und 1 Stunde rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Schwefelsäure angesäuert, einige Minuten zum Sieden erhitzt und erneut abgekühlt. Die Base wird sodann mit Ammoniak gefällt, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 1,14 g. Die Base wird aus Alkohol umkristallisiert und es werden Nadeln vom Schmp. 182–182,5° erhalten. $[\alpha]_D^{20} + 38,9^\circ \pm 2^\circ$.

C ₁₆ H ₁₈ O ₃ N ₂ (286,32)	Ber.: C 67,1%	H 6,4%	N 9,8%
	Gef.: C 67,3%	H 6,5%	N 9,8%

Mit Isopilosin aus der Droge ergibt sich keine Veränderung des Schmelzpunktes.

Anschrift: Dr. H. W. Voigtländer i. Fa. E. Merck AG, Darmstadt.

1792. H. Böhme, E. Nürnberg und W. Schlepäck

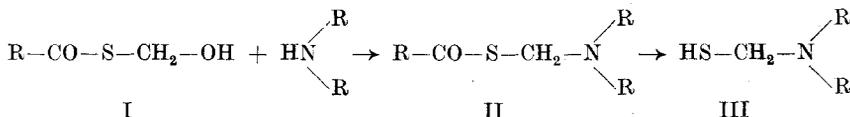
Über Kondensationsprodukte aus α -Hydroxyalkyl-acylsulfiden und sekundären Aminen

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 23. Januar 1959)

Durch Kondensation von Mercaptanen oder Thiophenolen mit Formaldehyd und sekundären Aminen erhält man Alkyl- oder Aryl-mercaptopomethyl-dialkylamine¹). Die bisher nicht beschriebenen, analogen Acylmercaptopomethyl-Verbindungen II schienen uns nun in pharmakologischer Hinsicht von Interesse, da man annehmen konnte, daß ihre Acylgruppe unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbar ist und die entstehenden Mercaptopomethyl-dialkylamine III, die chemisch sehr reaktionsfähig sein müßten, eine entsprechend starke biologische Wirksamkeit zeigen würden.

Die Synthese der gesuchten Verbindungen II ließ sich über die kürzlich erstmals²) dargestellte Hydroxymethyl-acylsulfide I durchführen, die bei der Vereinigung mit sekundären Aminen unter starker Wärmetönung und Abscheidung von Wasser reagierten.

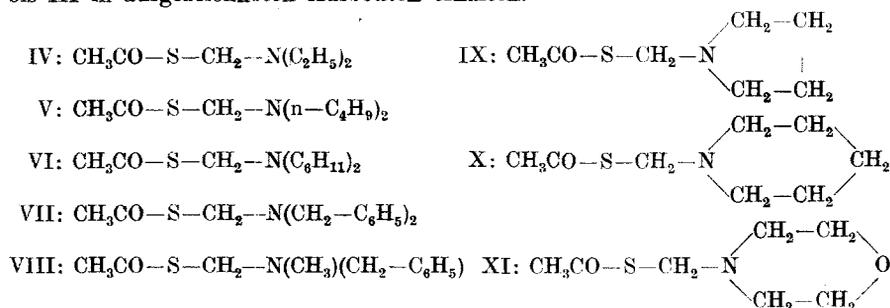


Da die Umsetzungen bereits ohne Kondensationsmittel meist sehr lebhaft verliefen, wurden die Partner zweckmäßigerweise zunächst in indifferenten Lösungs-

¹) C. M. McLeod und G. M. Robinson, J. chem. Soc. (London) 1921, 1470; G. F. Grillot, H. R. Felton, B. R. Garrett, H. Greenberg, R. Green, R. Clementi und M. Moskowitz, J. Amer. chem. Soc. 76, 3969 (1954).

²) H. Böhme, H. Bezenberger, M. Clement, A. Dick, E. Nürnberg und W. Schlepäck, Liebigs Ann. Chem. 623, 92 (1959).

mitteln — meist Äther — gelöst und dann unter Kühlung vereinigt. Das bei der Reaktion freiwerdende Wasser wurde abgetrennt, die ätherische Lösung getrocknet und eingeengt, der hinterbleibende Rückstand destilliert oder umkristallisiert. Ausgehend von Hydroxymethyl-acetylsulfid wurden die Verbindungen IV bis XI in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten.

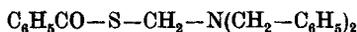
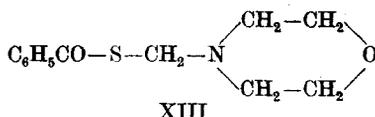
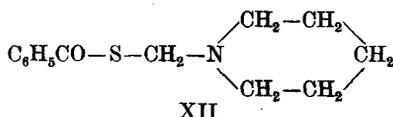


Die erhaltenen Basen waren teils fest, teils flüssig und nur im Hochvakuum unzersetzt destillierbar; in Äthanol gelöst verbrauchten sie bei der acidimetrischen Titration gegen Methylorange 1 Äquivalent Säure. Bei höheren Temperaturen oder im stärker alkalischen Bereich zerfielen die Basen in Thioformaldehyd und acetyliertes Amin, was man gelegentlich auch beobachtete, wenn die Substanzen längere Zeit bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurden. In den meisten Fällen ließen sich die Pikrate der schwefelhaltigen Basen ohne Schwierigkeiten gewinnen, während die Darstellung der Hydrochloride vergeblich versucht wurde. Keinen Erfolg hatten auch unsere Bemühungen, durch Abspaltung des Acetylrestes zu den Mercapto-methyl-dialkyl-aminen III zu gelangen. Nach früheren Erfahrungen mit ähnlich gebauten Verbindungen³⁾ empfahl sich zur Abspaltung der Acylgruppe besonders die säurekatalysierte Alkohololyse, die in diesem Fall aber unter weiterer Zersetzung zu sekundärem Ammoniumsalz, Formaldehyd und Schwefelwasserstoff führte. Es war nicht einmal möglich, die zugehörigen Disulfide dadurch herzustellen, daß man dem Solvolyseansatz von vornherein alkoholische Jodlösung zusetzte; der Zerfall der Base erfolgte im sauren Medium also schneller als die Oxydation der intermediär erwarteten Mercaptoverbindung zum Disulfid.

Hydroxymethyl-benzoyl-sulfid²⁾ lieferte mit sekundären Aminen die analogen, kristallinen Basen, z. B. XII, XIII und XIV, die sich im Gegensatz zu den Abkömmlingen der Thioessigsäure durch gute Beständigkeit auszeichneten und auch ohne Schwierigkeiten in die recht stabilen Hydrochloride zu überführen waren. Die Spaltung der Thiolestergruppe gelang mit äthanolischer Salzsäure, bei der anschließenden Titration wurde 1 Äquivalent Jod verbraucht. Man kann davon auch analytisch Gebrauch machen; entweder titriert man die beim Lösen der Basen in Methanol-Eisessig gebildete Thiobenzoessäure jodometrisch oder man wägt das sich nach der Titration abscheidende Dibenzoyl-disulfid. Auch hier gelang es

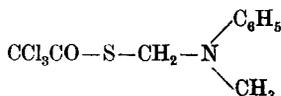
³⁾ H. Böhme, F. Freimuth und E. Mundlos, Chem. Ber. 87, 1661 (1954); H. Böhme, K. Kreitz und E. Nürnberg, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 292/64, 456 (1959).

aber nicht, durch Abspaltung des Acylrestes die Mercaptomethyl-dialkyl-amine (III) zu isolieren.

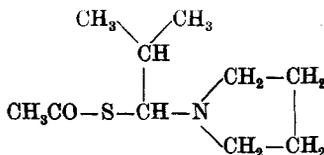


XIV

Wir haben ferner als Abkömmling der Trichlorthioessigsäure Hydroxymethyl-trichloracetyl-sulfid²⁾ mit sekundären Aminen kondensiert. Die Umsetzung gelang bevorzugt mit schwachen Basen, beispielsweise Methylanilin, wobei das flüssige, nicht unzersetzt destillierbare N-(Trichloracetyl-mercaptomethyl)-methyl-phenylamin (XV) erhalten wurde. Schließlich haben wir auch höhere Homologe des Hydroxymethyl-acetyl-sulfids umgesetzt, z. B. das aus Thioessigsäure und Isobutyraldehyd zugängliche α -Hydroxyisobutyl-acetyl-sulfid²⁾, das bei der Kondensation mit Pyrrolidin N-(1-Acetylmercapto-isobutyl)-pyrrolidin (XVI) lieferte, ein im Hochvakuum unzersetzt destillierbares Öl.



XV



XVI

Bei der pharmakologischen Prüfung von einigen der hier beschriebenen Substanzen zeigten die Acetylderivate eine angedeutete Wirkung bei der mit Tuberkulose infizierten Maus, die bei den analogen Abkömmlingen der Thiobenzoesäure geringer war.

Der Badischen Anilin- & Sodafabrik A.G., Ludwigshafen, sowie den Farbwerken Hoechst A.G. sind wir für die Unterstützung dieser Untersuchungen durch Überlassung von Chemikalien zu großem Dank verpflichtet. Die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen erfolgte dankenswerter Weise in den Pharmazeutisch-wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst A.G.

Beschreibung der Versuche

N-Acetylmercaptomethyl-piperidin (X)

Zu 21,2 g Hydroxymethyl-acetyl-sulfid²⁾ in 30 ml Äther wurden unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser 17,0 g Piperidin in 30 ml Äther so langsam getropft, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über + 25° stieg. Dann wurde getrennt, mit Wasser gewaschen, die ätherische Phase über Natriumsulfat getrocknet, im Wasserstrahlvakuum eingedunstet und bei 0,01 Torr aus einem Luftbad von 50° destilliert, da bei höherer Temperatur Zersetzung eintrat. Klare, farblose, eigenartig riechende Flüssigkeit, die sich bei der Aufbewahrung allmählich zersetzte. Nach einigen Wochen trat Trübung ein und später Trennung in eine feste Substanz (Thioformaldehyd) und eine Flüssigkeit (N-Acetyl-piperidin). Ausbeute 31,0 g (90% d. Th.).

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NOS}$ (173,3)	Ber. C 55,47	H 8,73	N 8,09	S 18,50
	Gef. C 55,23	H 8,59	N 8,27	S 18,35

0,1030 g X in Äthanol gelöst: gef. 5,85 ml 0,1 n HCl (Methylorange-Methylenblau als Indikator); ber. 5,94 ml.

Pikrat: Durch Versetzen der Base in absol. Äther mit einer kaltgesättigten Lösung von Pikrinsäure in absol. Benzol, Schmp. 77°.

$C_{14}H_{18}N_4O_8S$ (402,4)	Ber. C 41,79	H 4,51	N 13,92	S 7,97
	Gef. C 41,94	H 4,70	N 13,80	S 7,81

N-Acetylmercaptomethyl-diäthylamin (IV)

Aus 10,6 g Hydroxymethyl-acetyl-sulfid²⁾ und 7,3 g Diäthylamin in ätherischer Lösung bei einer + 5° nicht übersteigenden Temperatur. Hellgelbe, aminartig riechende Flüssigkeit, die auch bei 0,01 Torr nicht unzersetzt destillierbar war. Ausbeute 15,0 g (93% d. Th.).

$C_7H_{15}NOS$ (161,3)	Ber. C 52,13	H 9,37	N 8,69	S 19,88
	Gef. C 51,93	H 9,50	N 8,61	S 19,81

0,0914 g, 0,1052 g IV: gef. 5,56 ml, 6,48 ml 0,1 n HCl; ber. 5,67 ml, 6,52 ml.

N-Acetylmercaptomethyl-di-n-butylamin (V)

Aus 10,6 g Hydroxymethyl-acetyl-sulfid²⁾ und 12,9 g Di-n-butylamin in ätherischer Lösung. Farblose, charakteristisch riechende Flüssigkeit, die bei 0,05 Torr aus einem Luftbad von 70—80° destilliert wurde. Ausbeute 19,3 g (89% d. Th.).

$C_{11}H_{23}NOS$ (217,4)	Ber. C 60,78	H 10,66	N 6,45	S 14,75
	Gef. C 60,68	H 10,95	N 6,67	S 14,57

0,3195 g, 0,1712 g V: gef. 14,50 ml, 7,78 ml 0,1 n HCl; ber. 14,70 ml, 7,87 ml.

Pikrat: Schmp. 90° (aus Benzol/Äther).

$C_{17}H_{26}N_4O_8S$ (446,5)	Ber. C 45,73	H 5,87	N 12,55	S 7,18
	Gef. C 45,86	H 6,06	N 12,30	S 7,15

N-Acetylmercaptomethyl-dicyclohexylamin (VI)

Aus 10,6 g Hydroxymethyl-acetyl-sulfid²⁾ und 18,1 g Dicyclohexylamin in ätherischer Lösung bei einer 25° nicht übersteigenden Temperatur wurden nach der Destillation bei 0,01 Torr aus einem Luftbad aus 85—95° 23,6 g (88% d. Th.) eines schwach gelblichen, viskosen Öls erhalten, das nach längerer Aufbewahrung kristallisierte. Schmp. 119° (aus Methanol/absol. Äther).

$C_{15}H_{27}NOS$ (269,4)	Ber. C 66,86	H 10,10	N 5,20	S 11,90
	Gef. C 67,15	H 10,31	N 4,98	S 11,77

0,0914 g, 0,4900 g VI: gef. 3,38 ml, 18,15 ml 0,1 n HCl; ber. 3,39 ml, 18,19 ml.

N-Acetylmercaptomethyl-dibenzylamin (VII)

Aus 10,6 g Hydroxymethyl-acetyl-sulfid²⁾ und 19,7 g Dibenzylamin in ätherischer Lösung. Schmp. 85° (aus absol. Äther), Ausbeute 25,2 g (88% d. Th.) farbloser, geruchloser Kristalle.

$C_{17}H_{19}NOS$ (285,4)	Ber. C 71,54	H 6,71	N 4,91	S 11,23
	Gef. C 71,58	H 6,85	N 4,87	S 11,11

0,1493 g, 0,1168 g VII: gef. 5,15 ml, 4,03 ml 0,1 n HCl; ber. 5,23 ml, 4,09 ml.

Pikrat: Schmp. 106° (aus Benzol/Äther).

$C_{23}H_{22}N_4O_8S$ (514,5)	Ber. C 53,69	H 4,31	N 10,89	S 6,23
	Gef. C 53,86	H 4,42	N 10,62	S 6,16

N-Acetylmercaptomethyl-benzyl-amin (VIII)

Aus 10,6 g Hydroxymethyl-acetyl-sulfid²⁾ und 12,1 g Methyl-benzyl-amin in ätherischer Lösung. Farblose, charakteristisch riechende Flüssigkeit, die bei 0,01 Torr aus einem Luftbad von 70° destilliert wurde. Ausbeute 18,7 g (90% d. Th.).

$C_{11}H_{15}NOS$ (209,3)	Ber. C 63,12	H 7,22	N 6,69	S 15,32
	Gef. C 63,24	H 7,26	N 6,72	S 15,20

0,0712 g, 0,0864 g VIII: gef. 3,32 ml, 4,08 ml 0,1 n HCl; ber. 3,40 ml, 4,12 ml.

N-Acetylmercaptomethyl-pyrrolidin (IX):

Aus 10,6 g Hydroxymethyl-acetyl-sulfid²⁾ und 7,1 g Pyrrolidin unter Kühlung mit Eis-Kochsalz und Rühren. Farblose Flüssigkeit, die bei 0,05 Torr aus einem Luftbad von 55—60° destilliert wurde. Ausbeute 10,0 g (63% d. Th.).

$C_7H_{13}NOS$ (159,3)	Ber. C 52,77	H 8,23	N 8,80	S 20,13
	Gef. C 52,54	H 8,22	N 8,73	S 19,84

0,0893 g, 0,0947 g IX: gef. 5,53 ml, 5,86 ml 0,1 n HCl; ber. 5,61 ml, 5,95 ml.

N-Acetylmercaptomethyl-morpholin (XI)

Aus 10,6 g Hydroxymethyl-acetyl-sulfid²⁾ und 8,7 g Morpholin in ätherischer Lösung. Nach der Destillation bei 0,03 Torr aus einem Luftbad von 50—55° 15,6 g (89% d. Th.) einer viskosen Flüssigkeit, die bald durchkristallisierte. Farblose, fast geruchlose Nadeln, Schmp. 32° (aus Methanol).

$C_7H_{13}NO_2S$ (175,2)	Ber. C 47,97	H 7,48	N 7,99	S 18,30
	Gef. C 48,12	H 7,23	N 7,81	S 18,18

Pikrat: Schmp. 144° (aus Benzol/Äther).

$C_{13}H_{16}N_4O_9S$ (404,4)	Ber. C 38,61	H 3,99	N 13,86	S 7,93
	Gef. C 38,85	H 4,11	N 13,32	S 7,80

N-Benzoylmercaptomethyl-piperidin (XII)

Aus 16,8 g Hydroxymethyl-benzoyl-sulfid²⁾ und 8,5 g Piperidin in ätherischer Lösung. Farblose Nadeln, Schmp. 29°, Ausbeute 19,0 g (81% d. Th.).

$C_{13}H_{17}NOS$ (235,3)	Ber. C 66,34	H 7,28	N 5,95	S 13,62
	Gef. C 66,27	H 7,34	N 6,00	S 13,60

0,0832 g, 0,0918 g XII: gef. 3,40 ml, 3,82 ml 0,1 n HCl; ber. 3,54 ml, 3,91 ml.

Pikrat: Schmp. 164° (aus Benzol/Äther).

$C_{19}H_{20}N_4O_9S$ (464,4)	Ber. C 49,13	H 4,34	N 12,06	S 6,90
	Gef. C 49,41	H 4,40	N 11,99	S 6,83

Hydrochlorid: In die Lösung von 11,8 g XII in absol. Äther wurde HCl eingeleitet, filtriert, mit absol. Äther gewaschen, in Methanol gelöst und durch Zusatz von Äther wieder abgeschieden. Farb- und geruchlose Kristalle, Schmp. 173° (unter Zersetzung), Ausbeute 12,0 g (89% d. Th.).

$C_{13}H_{18}ClNOS$ (271,8)	Ber. C 57,44	H 6,68	Cl 13,05	N 5,15	S 11,80
	Gef. C 57,45	H 6,77	Cl 13,20	N 5,23	S 11,68

N-Benzoylmercaptomethyl-morpholin (XIII)

Aus 16,8 g Hydroxymethyl-benzoyl-sulfid²⁾ und 8,7 g Morpholin in ätherischer Lösung. Farb- und geruchlose Nadeln, Schmp. 62° (aus Ligroin), Ausbeute 21,0 g (89% d. Th.).

$C_{12}H_{15}NO_2S$ (237,3)	Ber. C 60,73	H 6,37	N 5,90	S 13,51
	Gef. C 60,57	H 6,47	N 6,10	S 13,43

0,1162 g XIII wurden in einem Gemisch von 10 ml Methanol und 1 ml Eisessig gelöst und nach 5 Minuten mit 0,1 n J bis zur leichten Gelbfärbung titriert. Die ausgeschiedenen Kristalle von Dibenzoyl-disulfid wurden auf einem Glasfiltertiegel mit Wasser gewaschen und bei 60° getrocknet. Gef. 4,80 ml 0,1 n J, ber. 4,90 ml; gef. 66,0 mg Dibenzoyl-disulfid, ber. 67,2 mg.

Hydrochlorid: Aus 11,9 g XIII in Ligroin mit HCl. Schmp. 169° (aus Methanol/Äther, unter Zersetzung), Ausbeute 12,0 g (88% d. Th.).

$C_{12}H_{16}ClNO_2S$ (273,8)	Ber. C 52,64	H 5,89	Cl 12,95	N 5,12	S 11,71
	Gef. C 52,97	H 5,95	Cl 12,95	N 5,17	S 11,62

N-Benzoylmercaptomethyl-dibenzylamin (XIV)

Aus 16,8 g Hydroxymethyl-benzoyl-sulfid²⁾ und 19,7 g Dibenzylamin in ätherischer Lösung unter Kühlung. Farblose Nadeln, Schmp. 65° (aus absol. Äther), Ausbeute 28,0 g (81% d. Th.).

$C_{22}H_{21}NOS$ (347,5)	Ber. C 76,04	H 6,09	N 4,03	S 9,23
	Gef. C 76,24	H 6,15	N 4,08	S 9,19

0,0855 g XIV: gef. 2,47 ml 0,1 n J; ber. 2,46 ml.

N-Benzoylmercaptomethyl-diäthylamin-hydrochlorid

In die aus 16,8 g Hydroxymethyl-benzoyl-sulfid²⁾ und 7,3 g Diäthylamin erhaltene Base wurde in ätherischer Lösung HCl bis zur Sättigung eingeleitet. Schmp. 118° (aus Methanol/Äther), Ausbeute 22,0 g (85% d. Th.).

$C_{12}H_{18}ClNOS$ (259,8)	Ber. C 55,48	H 6,99	Cl 13,65	N 5,39	S 12,34
	Gef. C 55,81	H 6,98	Cl 13,78	N 5,30	S 12,20

N-(Trichloracetyl-mercaptomethyl)-methyl-phenyl-amin (XV)

21,0 g Hydroxymethyl-trichloracetyl-sulfid²⁾ in 50 ml Äther wurden bei Zimmertemperatur mit 10,7 g Methylanilin versetzt. Die durch ausgeschiedenes Wasser getrübbte Lösung wurde nach 1 Stunde mit Natriumsulfat versetzt, 18 Stunden stehengelassen, im Vakuum bei einer 30° nicht übersteigenden Temperatur eingengt und noch 2 Stunden bei 30—35° unter 0,01 Torr belassen, da die hellgelbe Substanz nicht unzersetzt destillierbar war. Ausbeute 27,0 g (90% d. Th.).

$C_{10}H_{10}Cl_3NOS$ (298,6)	Ber. C 40,23	H 3,38	N 4,69	S 10,74
	Gef. C 39,69	H 3,71	N 4,33	S 10,45

N-(1-Acetylmercapto-isobutyl)-pyrrolidin (XVI)

Zu 74,1 g α -Hydroxyisobutyl-acetyl-sulfid²⁾ wurden unter Schütteln und Außenkühlung mit CO_2 /Methanol 35,5 g frisch destilliertes Pyrrolidin getropft. Es bildeten sich zwei Schichten, deren obere einer Kurzwegdestillation bei 0,01 Torr und 85° unterworfen wurde. Ausbeute 58,0 g (58% d. Th.).

$C_{11}H_{19}NOS$ (201,3)	Ber. C 59,66	H 9,52	S 15,93
	Gef. C 58,86	H 9,75	S 15,76

Anschrift: Prof. Dr. H. Böhme, Institut f. Pharmaz. Chemie der Universität Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6.