

## Zur Darstellung tetraquaternärer Bis-Thioäther

Von W. FIEDLER, G. FAUST, E. CARSTENS und H. FÜRST

Mit 1 Abbildung

### Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von tetraquaternären Bis-Thioäthern beschrieben. Diese Verbindungen sind sowohl durch Umsetzung von  $N,N'$ -Bis-(alkyl-äthylisothiuronium)-1,2-diaminoäthandibromid-dihydrobromid mit  $\beta$ -Diäthylaminoäthylchlorid als auch durch Reaktion von  $\beta$ -Diäthylaminoäthylmercaptan mit  $N,N'$ -Bis-(alkyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamin und anschließender Quaternierung zugänglich.

Früher wurde berichtet, daß aus  $\beta$ -Aminoäthanolen und 1,2-Dihalogenäthanen  $N,N'$ -Bis-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-äthylendiamin-Derivate zugänglich sind und diese in die entsprechenden  $N,N'$ -Bis-( $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamin-Derivate überführt werden können<sup>1)</sup>. Durch Umsetzung mit Thioharnstoff erhält man daraus die Bis-Isothiuronium-Salze, die bei alkalischer Spaltung  $N,N'$ -Bis-( $\beta$ -mercaptoäthyl)-1,2-diaminoäthan-Derivate ergeben<sup>2)</sup>. Aus diesen Verbindungen sollten tetraquaternäre Bis-Thioäther zugänglich sein, denen vielleicht pharmakologisches Interesse zukommen könnte<sup>3)</sup>.

Bei der Synthese tetraquaternärer Bis-Thioäther kann man sowohl von den Bis-Isothiuronium-Salzen als auch von den dibasischen Bis-Mercaptanen ausgehen. Nach CLINTON und Mitarbeitern<sup>4)</sup> können aus basischen Isothiuroniumsalzen und basischen Alkylhalogeniden bis-basische Thioäther ohne Isolierung des als Zwischenprodukt anfallenden basischen Mercaptans dargestellt werden.

Bei der Synthese von 1,14-Bis-(diäthylamino)-6,9-dimethyl-3,12-dithia-6,9-diaza-tetradecan aus  $N,N'$ -Bis-(methyl-äthylisothiuronium)-1,2-diaminoäthandibromiddihydrobromid und  $\beta$ -Diäthylaminoäthylchlorid wurde

<sup>1)</sup> G. FAUST u. W. FIEDLER, J. prakt. Chem. **21**, 133 (1963).

<sup>2)</sup> W. FIEDLER u. G. FAUST, J. prakt. Chem., vgl. vorstehende Mitteilung.

<sup>3)</sup> J. FAKSTORP u. J. G. A. PEDERSEN, Acta pharmacol. et toxicol. **13**, 359 (1957); D. EDWARDS u. a., J. Pharm. Pharmacol. **9**, 1004 (1957); **10**, 106T (1958); **10**, 122T (1958); **11**, 70T (1959); **11**, 87T (1959); J. Med. Pharm. Chem. **3**, 369 (1961).

<sup>4)</sup> R. O. CLINTON, V. J. SALVADOR, S. C. LASKOWSKI u. C. M. SUTER, J. Amer. chem. Soc. **70**, 950 (1948).

analog verfahren. N,N'-Bis-(methyl-äthylisothiuronium)-1,2-diaminoäthan-dibromididihydrobromid wurde in absolutem Alkohol suspendiert und mit der zur Abspaltung von 4 Molen Bromwasserstoff und zur Bildung des Dimercaptids von N,N'-Bis-(methyl- $\beta$ -mercaptoäthyl)-1,2-diaminoäthan erforderlichen Menge Natriumalkoholatlösung versetzt. Zunächst erfolgte Abspaltung von Bromwasserstoff und der Nachweis von Mercaptogruppen mit Nitroprussidnatrium war negativ. Beim Erwärmen des Reaktionsgemisches auf 60–70 °C werden die Amidgruppen  $-C(=NH)NH_2$  unter Bildung von Dicyandiamid abgespalten und freie Mercaptogruppen können nachgewiesen werden. Nach einstündigem Erwärmen auf 60–70 °C ist die Abspaltung der Amidgruppen beendet und der in alkoholischer Lösung suspendierte Feststoff enthält keine organischen Bestandteile mehr. Das auf 25–30 °C abgekühlte Reaktionsgemisch wird nun mit stöchiometrischen Mengen an Diäthylaminoäthylchloridhydrochlorid und einer alkoholischen Natriumalkoholat-Lösung versetzt. Die Bildung des Bis-Thioäthers aus dem Bis-Natriummercaptid von N,N'-Bis-(methyl- $\beta$ -mercaptoäthyl)-1,2-diaminoäthan und Diäthylaminoäthylchlorid gelingt bereits bei einer Temperatur von 25–30 °C. 1,14-Bis-(diäthylamino)-6,9-dimethyl-3,12-dithia-6,9-diaza-tetradecan wird aus dem Reaktionsgemisch nach teilweiser destillativer Entfernung des Alkohols und Zugabe von Wasser mit Benzol aus der wäßrig alkoholischen Phase extrahiert. Das nach dem Abdestillieren von Benzol zurückbleibende ölige Produkt konnte im Ölpumpenvakuum nicht unzersetzt destilliert werden. Deshalb wurde der rohe Bis-Thioäther in benzolischer Lösung mit Methyljodid direkt quaterniert, wobei nach Reinigung mit einem Wasser-Alkohol-Gemisch 1,14-Bis-(diäthylmethylamino)-6,6,9,9-tetramethyl-3,12-dithia-6,9-diaza-tetradecan-tetraiodidmonohydrat erhalten wurde. Die Darstellung anderer kristallisierter Derivate des Bis-Thioäthers z. B. durch Umsetzung des öligen Rohproduktes mit p-Toluolsulfonsäuremethylester, oder mit Pikrinsäure gelang nicht. Die bei diesen Versuchen gewonnenen schmierigen Rohprodukte konnten nicht analysenrein dargestellt werden.

Unter Einhaltung ähnlicher Reaktionsbedingungen wie bei der Synthese von 1,14-Bis-(diäthylmethylamino)-6,6,9,9-tetramethyl-3,12-dithia-6,9-diaza-tetradecan-tetraiodid wurde aus N,N'-Bis-(äthyl-äthylisothiuronium)-1,2-diaminoäthan-dibromid-dihydrobromid und Diäthylaminoäthylchloridhydrochlorid 1,14-Bis-(diäthylmethylamino)-6,9-dimethyl-6,9-diäthyl-3,12-dithia-6,9-diaza-tetradecan-tetraiodiddihydrat dargestellt. Beide tetraquaternäre Bis-Thioäther sind außer in Wasser in keinem üblichen Lösungsmittel gut löslich und schmelzen unter Zersetzung.

Eine andere Synthesemöglichkeit der Bis-Thioäther besteht in der Umsetzung von N,N'-Bis-(methyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamindihydrobromid

bzw. N,N'-Bis-(äthyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamindihydrobromid mit Diäthylaminoäthylmercaptan, vorausgesetzt, daß die aus den Salzen freigesetzten Basen N,N'-Bis-(methyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamin bzw. N,N'-Bis-(äthyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamin mit Diäthylaminoäthylmercaptan oder dem entsprechenden Natriummercaptid unter Thioätherbildung reagieren, bevor sie durch inter- oder intramolekulare Reaktion verlorengehen.

In Vorversuchen wurde gefunden, daß die Freisetzung von N,N'-Bis-(methyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamin aus dem entsprechenden Dihydrobromid mit Natriumäthylat unter Abspaltung der berechneten Menge Natriumbromid gelingt, wenn bei Zimmertemperatur gearbeitet wird. Bei etwas höherer Temperatur oder längerer Einwirkung der Natriumäthylatlösung enthält das unlösliche Reaktionsprodukt neben Natriumbromid auch organische Bestandteile, die bei Sekundärreaktionen der freigesetzten Base gebildet werden.

Deshalb wurde bei der Darstellung der Bis-Thioäther so verfahren, daß das Diäthylaminoäthylmercaptan in einer alkoholischen Natriumäthylatlösung gelöst und bei Zimmertemperatur N,N'-Bis-(methyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamin-dihydrobromid bzw. das entsprechende N,N'-Diäthyl-Derivat eingetragen wurde.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde wie bei der Synthese aus N,N'-Bis-(methyl-äthylisothiuronium)-1,2-diaminoäthan-dibromid-dihydrobromid durchgeführt, jedoch war in dem Quaternierungsprodukt neben 1,14-Bis-(diäthylmethylamino)-6,6,9,9-tetramethyl-3,12-dithia-6,9-diazatetradecan-tetrajodid noch 2,2'-Diäthylaminoäthyl-disulfid-dimethojodid enthalten, das wegen seiner besseren Löslichkeit in warmen Alkohol von Bis-Thioäther gut abgetrennt werden kann.

Die nach beiden Synthesewegen erhaltenen Bis-Thioäther 1,14-Bis-(diäthylmethylamino)-6,6,9,9-tetramethyl-3,12-dithia-6,9-diazatetradecan-tetrajodid-monohydrat und 1,14-Bis-(diäthylmethylamino)-6,9-dimethyl-6,9-diäthyl-3,12-dithia-6,9-diazatetradecan-tetrajodid-dihydrat sind identisch. Beide Synthesewege sind in Abb. 1 formelmäßig gegenübergestellt.

Die Ausbeuten an Bis-Thioäther sind bei der Synthese aus Diäthylaminoäthylmercaptan und N,N'-Bis-(alkyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamindihydrobromid wesentlich geringer als bei der Umsetzung von N,N'-Bis-(alkyl-äthylisothiuronium)-1,2-diaminoäthandibromiddihydrobromid und Diäthylaminoäthylchlorid. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, daß die Sekundärreaktionen von N,N'-Bis-(alkyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamin doch nicht hinreichend unterdrückt werden und die Reaktionsfähigkeit der Bromatome bei Annahme einer gefalteten Struktur des Moleküls wegen Wechselwirkungen mit den Stickstoffatomen erniedrigt ist.



## Experimenteller Teil

### 1, 14-Bis-(diäthyl-methylamino)-6, 6, 9, 9-tetramethyl-3, 12-dithia-6, 9-diaza-tetradecan-tetrajodid-monohydrat

a) Aus N,N'-Bis-(methyl-äthylisothiuronium)-1, 2-diaminoäthandibromid-dihydrobromid: Aus 14,5 g Natrium und 340 ml absolutem Alkohol wurde eine Natriumäthylat-lösung bereitet. 44,4 g N,N'-Bis-(methyläthylisothiuronium)-1, 2-diaminoäthandibromid-dihydrobromid wurden in 284 ml absolutem Alkohol suspendiert und 255 ml der Natriumalkoholatlösung zugegeben. Mit Nitroprussidnatrium können keine freien SH-Gruppen nachgewiesen werden. Anschließend wurde unter Rühren 1 Stunde auf 68–70 °C erwärmt (bei Zugabe von Nitroprussidnatrium-Lösung zu einer Probe tritt intensive Rotfärbung auf), danach auf 25–30 °C abgekühlt, weitere 43 ml Äthylatlösung zugegeben und 12,4 g Diäthylaminoäthylchlorid-hydrochlorid eingetragen. Nach 2 Stunden wurden nochmals 42 ml Äthylatlösung und 12,4 g Diäthylaminoäthylchlorid-hydrochlorid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann das Natriumbromid-Natriumchlorid-Gemisch abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Destillationsrückstand wurde 1:2 mit Wasser verdünnt und die Lösung dreimal mit Benzol extrahiert. Beim Einengen der wässrig-alkoholischen Phase im Vakuum bleibt ein festes Produkt zurück, das nach Umkristallisation aus Alkohol bei 210–211 °C schmilzt. Der Mischschmelzpunkt mit Dicyandiamid zeigt keine Depression. Mit Kupfersulfat wird rosenrotes Kupferdicyandiamidin gebildet. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Da sich das zurückbleibende Öl beim Versuch der Destillation im Vakuum zu übelriechenden Produkten zersetzte, wurde das ölige Produkt mit absolutem Benzol verdünnt und mit Methyljodid versetzt. Nach anfänglicher Trübung der Lösung schied sich unter Wärmeentwicklung ein schmieriges, leicht gelb gefärbtes Produkt aus, das sich durch mehrmaliges Auskochen mit absolutem Alkohol in ein amorphes Pulver überführen ließ. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt in Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle gekocht, filtriert und das Filtrat auf siedendem Wasserbad bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt. Nach Abkühlung wurde mit wenig absolutem Alkohol verrührt und die Kristalle wurden abgesaugt. Die Substanz wurde in der Trockenpistole ohne Heizung getrocknet. Fp.: 226–228 °C (Zers.); Ausbeute: 20 g; d. s. 28% d. Th. bezogen auf N,N'-Bis-(methyl-äthylisothiuronium)-1, 2-diaminoäthandibromid-dihydrobromid.

|                          |           |                  |           |            |
|--------------------------|-----------|------------------|-----------|------------|
| $C_{24}H_{60}J_4N_4OS_2$ | MG 992,54 | ber.: C = 29,04% | H = 6,09% | J = 51,14% |
|                          |           | gef.: C = 29,17% | H = 6,29% | J = 51,02% |
|                          |           | ber.: N = 5,64%  | S = 6,46% |            |
|                          |           | gef.: N = 5,51%  | S = 6,90% |            |

b) Aus N,N'-Bis-(methyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamin-dihydrobromid: 3 g Natrium wurden in 120 ml absolutem Alkohol gelöst, 7,0 g Diäthylaminoäthylmercaptan und anschließend 12,2 g N,N'-Bis-(methyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamindihydrobromid zugegeben und 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Danach wurde 3 Stunden auf 50–60 °C erwärmt, das ausgefallene Natriumbromid abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, das Gemisch mit Benzol extrahiert und der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde durch Destillation eingeeengt, der Rückstand mit Methyljodid versetzt und anschließend 30 Minuten am Rückfluß gekocht. Das ungelöste Produkt wurde in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle gekocht und die filtrierte Lösung auf dem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wurde wiederholt mit Alkohol ausgekocht. Zersetzungsintervall des Ungelösten: 225–228 °C.

Probe mit Nitroprussidnatrium nach Kochen mit Kaliumcyanid nur ganz schwach positiv. Ausbeute: 3 g; das sind 12% d. Th. bezogen auf N,N'-Bis-(methyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamin-dihydrobromid.

Aus dem Filtrat der alkoholischen Extrakte fiel 2,2'-Diäthylaminodiäthyldisulfid-dimethojodid (Fp. 228–229°C unter Zersetzung) aus. Diese Verbindung gibt durch Kochen mit Kaliumcyanid und Versetzen mit Nitroprussidnatriumlösung eine intensive Rotfärbung. 250 mg der Substanz lösen sich in 16 ml siedendem absolutem Alkohol, während sich von der gleichen Menge der bei der Extraktion mit Alkohol ungelöst gebliebenen Substanz in 80 ml siedenden absolutem Alkohol nur Spuren lösen. Das nach a) dargestellte Produkt zeigt im Löslichkeitsversuch dieselben Eigenschaften. 2,2'-Diäthylaminodiäthyldisulfid-dimethojodid wurde auch durch Oxydation von Diäthylaminoäthylmercaptan mit Wasserstoffperoxyd und Quaternierung mit Methyljodid dargestellt. Fp.: 229–231°C (Zers.).

### 1,14-Bis-(diäthylmethylamino)-6,9-dimethyl-6,9-diäthyl-3,12-dithia-6,9-diaza-tetradecantetrajodid-dihydrat

a) Aus N,N'-Bis-(äthyl-äthylisothiuronium)-1,2-diaminoäthandibromid-dihydrobromid: 64,4 g N,N'-Bis-(äthyl-äthylisothiuronium)-1,2-diamino-äthandibromid-dihydrobromid wurden in 400 ml absolutem Alkohol suspendiert und 355 ml einer aus 20,2 g Natrium und 470 ml Alkohol bereiteten Natriumalkoholatlösung zugegeben. Anschließend wurde eine Stunde auf 70°C erwärmt. Nach Abkühlen auf 30°C wurden 118 ml Alkoholatlösung und 17,2 g Diäthylaminoäthylchloridhydrochlorid zugefügt. Es wurde 2 Stunden gerührt und nochmals 118 ml Alkoholatlösung und 17,2 g Diäthylaminoäthylchloridhydrochlorid zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach Stehen über Nacht wurde das Natriumchlorid-Natriumbromid-Gemisch abgesaugt und vom Filtrat wurden 425 ml Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 230 ml Wasser versetzt, und der Bis-Thioäther mit 650 ml Benzol extrahiert. Dicyandiamid wurde wie bei der analogen Darstellung des entsprechenden Methyl-Derivates nachgewiesen. Der Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und durch Destillation auf 110 ml eingeengt. Der Rückstand wurde portionsweise mit 31 ml Methyljodid versetzt, das ausgefallene quaternierte Produkt wurde mit Alkohol ausgekocht und getrocknet. Ausbeute an Rohprodukt: 60 g.

Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in Wasser gelöst, von unlöslichen Beimengungen befreit, die Lösung auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Alkohol ausgekocht. Fp.: 221–225°C; Ausbeute: 28 g; das sind 27% d. Th. bezogen auf N,N'-Bis-(äthyl-äthylisothiuronium)-1,2-diaminoäthandibromiddihydrobromid.

|                            |            |                  |           |                          |
|----------------------------|------------|------------------|-----------|--------------------------|
| $C_{26}H_{66}J_4N_4O_2S_2$ | MG 1038,62 | ber.: C = 30,07% | H = 6,41% | J = 48,88%               |
|                            |            | gef.: C = 29,83% | H = 6,72% | J = 48,22%               |
|                            |            | ber.: N = 5,39%  | S = 6,17% | H <sub>2</sub> O = 3,47% |
|                            |            | gef.: N = 5,24%  | S = 6,19% | H <sub>2</sub> O = 2,25% |

b) Aus N,N'-Bis-(äthyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamindihydrobromid: 10,1 g Natrium wurden in 500 ml Alkohol gelöst und 26,6 g Diäthylaminoäthylmercaptan zugegeben. Danach wurden 49,2 g N,N'-Bis-(äthyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamindihydrobromid eingebracht. Es wurde zunächst 8 Stunden bei Zimmertemperatur, dann 7 Stunden bei 30°C und anschließend noch 5 Stunden bei 50–60°C gerührt. Das ausgeschiedene Natriumbromid wurde abgesaugt und das Filtrat im Vakuum auf 160 ml eingeengt. Der Rückstand wurde mit 620 ml Wasser verdünnt, mit Benzol ausgeschüttelt und die benzolische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Der Extrakt wurde auf 160 ml eingeengt und der Rückstand portionsweise mit 26 ml Methyljodid versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgetrennt und dreimal mit Alkohol ausgekocht. Der unlösliche Rückstand wurde in Wasser

gelöst, die Lösung filtriert, das Filtrat auf siedendem Wasserbad eingedampft und die zurückgebliebenen Kristalle mit Alkohol ausgekocht. Fp.: 221–226 °C; Ausbeute: 11 g; das sind 10,6% d. Th. bezogen auf N,N'-Bis-(äthyl- $\beta$ -bromäthyl)-äthylendiamindihydrobromid.

Dresden, Forschungsabteilung I des VEB Arzneimittelwerk Dresden.

Bei der Redaktion eingegangen am 27. Dezember 1962.