

# Über S-Alkyl-, Aralkyl- und Aryl-thiokohlensäureester von 3-Oxyphenyl-N-trimethylammoniumsalzen.

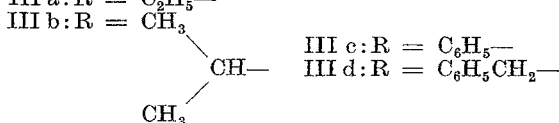
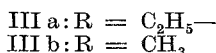
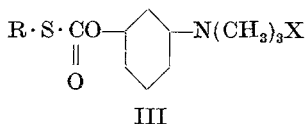
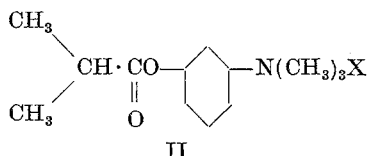
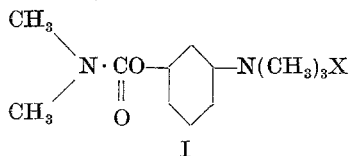
Von

H. Bretschneider und H. Haas.

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 10. Mai 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 15. Juni 1950.)

Die große medizinische Bedeutung des Prostigmins<sup>1</sup> (I) (Dimethylcarbaminsäureester des 3-Oxyphenyl-trimethylammoniumbromides) regte eine Anzahl von Arbeiten an, durch Veränderungen in der Art der Kernsubstitution bzw. an den funktionellen Gruppen (Carbaminsäureester- und Ammoniumgruppierung) zu besseren Derivaten zu kommen, oder einen Einblick in die konstitutionellen Bedingungen der pharmakologischen Wirkung zu erhalten<sup>2-5</sup>.



<sup>1</sup> J. A. Aeschlimann und M. Reinert, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **43**, 413 (1931).

<sup>2</sup> H. Bloch, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **193**, 292 (1939).

<sup>3</sup> J. R. Stevens und R. H. Beutel, J. Amer. chem. Soc. **63**, 308 (1941).

<sup>4</sup> J. A. Aeschlimann, Festschrift für E. Barend, S. 306 (1946).

<sup>5</sup> S. W. Chaikin, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1266 (1947).

Bezüglich des letzterwähnten Punktes ist zu sagen, daß zur Erzielung qualitativ dem Physostigmin ähnlicher Wirkungen eine Veresterung des Phenolhydroxyles in 3-Oxyphenyl-trimethylammoniumsalzen mit aliphatischen Carbonsäuren hinreichend ist. Der Ersatz der Dimethylcarbaminsäuregruppe im Prostigmin (I) durch den isosteren Isobuttersäurerest ergab ein relativ hochwirksames Präparat (II), viel wirksamer als der entsprechende Essigsäureester<sup>2</sup>.

Essentiell für eine *hohe* physiologische Wirkung scheint hingegen irgendeine *Urethangruppierung* zu sein, wie sie auch im natürlichen Analogon des Prostigmins, dem Physostigmin auftritt.

Über die Zusammenhänge zwischen der chemischen Stabilität solcher Urethangruppierungen (Verseifungsgeschwindigkeit *in vitro*) und der physiologischen Aktivität ist bislang wenig gearbeitet worden. Dialkylcarbamate wurden stabiler als Monoalkylcarbamate befunden (vgl. *Aeschlimann*<sup>1</sup> und *Chaikin*<sup>5</sup>) und sind anscheinend auch wirksamer.

Vorliegende Arbeit setzte sich zum Ziel, einen Ersatz des N-Heteroatoms in den Carbaminsäuregruppierungen durch das S-Atom durchzuführen, mit anderen Worten, S-Alkyl-, A-alkyl- und Aryl-thiokohlensäureester herzustellen (Formeln III a bis III d).

Zur Herstellung dieser Verbindungen wurde das Natriumsalz des 3-Dimethylaminophenols mit den entsprechenden S-Thiokohlensäurechloriden in benzolischer Lösung umgesetzt, die tertiären Esterbasen durch Destillation (Chromatographie) oder Kristallisation (III c) gereinigt und mit Methylbromid in Aceton in die quartären Estersalze vom Typ III übergeführt.

Der in dem pharmakologischen Laboratorium der Hoffmann-La Roche A. G., Basel, durchgeführte Vergleich der substituierten Thiokohlensäureesterderivate (III a bis III d) mit Prostigmin (I) ergab zusammenfassend folgendes Bild: Die neuen Verbindungen sind alle wesentlich weniger toxisch als Prostigmin (DL 50 9 bis 18 mg/kg, Prostigmin 0,3 mg/kg). Dies überrascht, weil *in vivo* eine Hydrolyse zu den toxischen Mercaptanen keineswegs ausgeschlossen erschien. — Die für Prostigmin typischen Wirkungen, wie die Erregung des Darmes, werden von III a bis III c in ähnlicher Weise gegeben, jedoch erst in um mindestens einer Größenordnung höheren Konzentration, wobei die Wirkungsdauer leider sehr unvorteilhaft kürzer als bei Prostigmin ist. Diese Tatsache, sowie die viel stärker als vom Prostigmin gezeigte blutdrucksenkende Wirkung und der bei einer Grenzkonzentration von 1 : 50 000 erfolgende Übergang von einer erregenden in eine lähmende Beeinflussung des Darmes (ausgeprägt bei III c und III d) zeigen, daß die neue Verbindungsreihe III a bis III d gegen Prostigmin (I) keine Vorteile besitzt.

Wir danken der Hoffmann-La Roche A. G., Basel, für die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen; der Hoffmann-La Roche A. G., Wien, sind wir für die Förderung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

### Experimenteller Teil.

(Versuche: Dr. H. Haas.)

Die in dieser Arbeit verwendeten S-Thiokohlensäurechloride der Formel  $R \cdot \text{SCOCl}$ , welche, wie die Verbindungen mit  $R = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R = \text{C}_6\text{H}_5$  bekannt, andererseits wie  $R = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ,  $R = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$  neu sind, wurden auf unsere Bitte in einem Laboratorium der Fa. Hoffmann-La Roche, Basel, hergestellt. Wir möchten auch an dieser Stelle dafür der Direktion der Firma unseren Dank zum Ausdruck bringen.

#### *Äthylthiokohlensäure-m-dimethylamino-phenylester.*

0,69 g Natrium wurden in etwas absol. Alkohol gelöst, mit 4,11 g m-Dimethylaminophenol (1 Äquiv.) versetzt und im Vak. zur Trockene gebracht. Der Trockenrest wurde mit Benzol entwässert und zur benzolischen Aufschlammung 3,72 g (1 Äquiv.) S-Äthylthiokohlensäurechlorid<sup>6</sup> zugesetzt. Nach 3stünd. Erhitzen unter Rückfluß (Feuchtigkeitsausschluß) am Wasserbad wurde erkalten gelassen und vom gebildeten NaCl und etwas nicht umgesetzten Natriumsalz des Phenols (stark alkalische Reaktion) abfiltriert (1,95 g). Der Benzolrückstand betrug 6,55 g (97% d. Th.) und war ein leicht bewegliches bräunliches Öl. Eine Kugelrohrdestillation bei 1,5 mm ergab 6,0 g eines Destillates, das bei 140 bis 150° Luftbadtemp. (rasches Erhitzen, um einer etwaigen Zersetzungsgefahr vorzubeugen) überging. Die  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion des Öles war positiv, es enthielt demnach noch nicht umgesetztes m-Dimethylaminophenol. Die Trennung erfolgte mittels Chromatogramm: 6 g Destillat wurden in 60 ccm absol. Benzol an 120 g Aluminiumoxyd adsorbiert und der Esteranteil mit Benzol durch die Säule gewaschen. Es wurden 4,8 g eines phenolfreien, fast farblosen Öles erhalten. Die Ausbeute an reinem Ester betrug demnach 71% d. Th. Zur Analyse wurde das Öl nochmals im Kugelrohr destilliert. Die Eisenchloridreaktion nach der Destillation war wieder negativ.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}$  (225,18). Ber. C 58,62, H 6,71, N 6,22, S 14,24.

Gef. C 58,46, H 6,49, N 5,98, S 14,00.

#### *Jodmethylat des Äthylthiokohlensäure-m-dimethylamino-phenylesters.*

0,17 g Ester wurden in 1 ccm Aceton gelöst, mit 0,2 g Methyljodid (1,3 Mol) versetzt und 36 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen (klare Lösung). Das Aceton wird im Vak. entfernt und der gelbe, leicht schmierige Eindampfreist mit Äther digeriert. Es wurden so 0,22 g (79% d. Th.) eines Kristallisates vom Schmp. 130 bis 133° u. Zers. erhalten. Zur Reinigung wurde mehrmals in kaltem Alkohol gelöst und mit Äther umgefällt. Der Schmp. lag nach 4maligem Umfällen konstant bei 140° u. Zers. (rasches Erhitzen). Das Jodmethylat kristallisiert in weißen, perlmutterglänzenden Blättchen. Ein Mischschmp. mit dem Jodmethylat des m-Dimethylamino-

<sup>6</sup> F. Arndt, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 1983 (1923).

phenols vom Schmp. 180° ergab eine Depression von 118 bis 180°. Das Jodmethylat des Esters gibt in der Kälte bei Behandlung mit konz. Ammoniak sofort, mit Bicarbonat und Carbonat nach kurzer Zeit positive Natriumnitroprussidreaktion. Vergleichsversuche mit dem Jodmethylat des m-Dimethylaminophenols waren, wie zu erwarten, negativ. Das in Wasser und Alkohol leicht lösliche Jodmethylat ist in sonstigen apolaren Lösungsmitteln unlöslich.

$C_{12}H_{18}O_2NSJ$  (367,13). Ber. S 8,73, J 34,57. Gef. S 8,51, J 33,90.

*Brommethylat des Äthylthiokohlensäure-m-dimethylamino-phenylesters (IIIa).*

1,85 g Ester wurden im Bombenrohr mit 15 ccm einer zirka 20%igen (w/v) Methylbromidlösung in Aceton 7 Stdn. auf zirka 40° erwärmt und weitere 14 Stdn. bei Zimmertemp. belassen. Die klare, leicht gelbe Lösung wurde im Vak. zur Trockene gebracht und der teils kristalline, teils ölige Eindampfrest mehrmals mit siedendem Äther digeriert. Es wurden 2,3 g (90% d. Th.) eines Kristallisates vom Schmp. 125 bis 127° u. Zers. erhalten. Versetzt man die absol.-alkohol. Lösung des Brommethylates mit reichlich absol. Äther bis zur stark milchigweißen Trübung, so scheidet sich nach längerem Stehen das Salz in Form feiner Kristalle ab. Der konstante Schmp. von 130 bis 131° u. Zers. (rasch erhitzt) wurde nach einmaligem Umfällen erhalten. Das Brommethylat ist sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol, leicht in Aceton und unlöslich in Äther. Es gibt in der Kälte bei der Behandlung mit konz. Ammoniak sofort, mit Natriumcarbonat nach einigen Sek. positive Natriumnitroprussidreaktion.  $FeCl_3$ -Reaktion ist negativ. Das Salz scheint etwas hygroskopisch zu sein.

$C_{12}H_{18}O_2NSBr$  (320,12). Ber. S 10,01, Br 24,96. Gef. S 9,24, Br 24,59.

*S-Isopropylthiokohlensäurechlorid*

wurde nach dem Verfahren von Arndt<sup>6</sup> aus Isopropylmercaptan und Phosgen als farbloses Öl vom Kp. 133 bis 135° erhalten.

*Isopropylthiokohlensäure-m-dimethylamino-phenylester.*

Der Umsatz mit dem Phenol erfolgte wie bei der homologen Äthylverbindung beschrieben.

1,40 g S-Isopropylthiokohlensäurechlorid wurden mit 1 Mol Natriumsalz des m-Dimethylaminophenol in benzolischer Lösung zur Reaktion gebracht. Erhitzungsdauer 3½ Stdn. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben. Der Benzoleindampfrest von 2,2 g wurde der Kugelrohrdestillation unterworfen. Bei 0,5 mm und 130 bis 135° Luftbadtemp. gingen 2,0 g eines leicht gelblichen Öles über, das noch eine schwache  $FeCl_3$ -Reaktion zeigte. Der erhaltene Ester wurde daher mittels Chromatogramm vom beigemengten m-Dimethylaminophenol befreit. Es resultierten so 1,95 g (85% d. Th.) phenolfreier Ester.

*Brommethylat des Isopropylthiokohlensäure-m-dimethylamino-phenylesters (IIIb).*

1,77 g obigen Esters wurden in Aceton gelöst und im Bombenrohr mit einem Überschuß von Methylbromid 14 Stdn. bei 40° Luftbadtemp. belassen. Die klare Lösung wurde im Vak. zur Trockene gebracht und der Rückstand mehrmals mit warmem Äther digeriert: 2,1 g (85% d. Th.). Der

Schmp. des fast rein weißen Kristallisates war uneinheitlich und lag bei 129 bis 130° und 145 bis 147° u. Zers., so daß das Vorhandensein von zwei Modifikationen angenommen wurde. Nach 3maligem Umfällen aus Methanol-Äther lag der Schmp. bei 132° bzw. 148 bis 149° u. Zers. Das Brommethylat kristallisiert in farblosen Blättchen, ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, etwas schwerer in Aceton und unlöslich in Äther.

$C_{13}H_{20}O_2NSBr$  (334,14). Ber. S 9,59, Br 23,92. Gef. S 9,77, Br 24,02.

*Phenylthiokohlensäure-m-dimethylamino-phenylester.*

Nach dem Umsatz von 5,18 g S-Phenylthiokohlensäurechlorid<sup>7</sup> mit 1 Mol m-Dimethylaminophenolnatrium in benzolischer Lösung (Erhitzungsdauer 4 Stdn., 110° Ölbadtemp.) wurde vom gebildeten NaCl (1,8 g) abfiltriert und als Benzoleindampfst 9,65 g eines Öles erhalten, das nach dem Anreiben mit Methanol kristallin erstarrte. Es wurde mehrmals mit Methanol nachgewaschen (8,1 g, Schmp. 70 bis 80°). Der Versuch einer Reinigung des noch stark phenolhaltigen, rosagefärbten Kristallisates durch Umkristallisieren aus Äthanol erwies sich wegen zu großen Substanzverlustes als ungünstig. Die alkohol. Mutterlaugen wurden daher nach weitgehendem Einengen mit Wasser gefällt und mehrmals mit Äther ausgezogen. Der erhaltene Äthereindampfst wurde mit dem aus Äthanol erhaltenen Kristallisat vereinigt (4,6 g) und in benzolischer Lösung an 80 g Aluminiumoxyd adsorbiert. Der Eindampfst des benzolischen Eluates betrug 4 g. Zu bemerken ist, daß das Kristallisat nach dem Chromatogramm mit einem starken Thiophenolgeruch behaftet war (ev. infolge Abverseifung des Thioesters durch das Aluminiumoxyd). Das rein weiße Kristallisat wurde aus 15 ccm Methanol umkristallisiert: Schmp. 81 bis 82°. Zur Analyse wurde der Ester der Kugelfrohrdestillation unterworfen: 0,2 mm, 170 bis 175° Luftbadtemp., Schmp. 83 bis 84° und nochmals aus Methanol umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt unverändert blieb. Der Ester erwies sich als leicht löslich in Benzol, gut löslich in Äther und warmem Alkohol, unlöslich in Wasser. Mit konz. Ammoniak in der Kälte tritt keine Natriumnitroprussidreaktion auf.

$C_{15}H_{15}O_2NS$  (273,18). Ber. N 5,13, S 11,74. Gef. N 4,72, S 11,59.

*Brommethylat des Phenylthiokohlensäure-m-dimethylamino-phenylesters (IIIc).*

2 g Ester wurden in 20 ccm Aceton gelöst und mit einem Überschuß an Methylbromid 15 Stdn. im Bombenrohr bei 40° Luftbadtemp. gehalten, wobei sich das Brommethylat als Öl abschied. Der Eindampfst (Öl) konnte nach längerem Behandeln mit Alkohol/Äther kristallin erhalten werden: 2,7 g vom Schmp. 80 bis 82° (langsames Erweichen). Ausbeute 100% d. Th. Zur Reinigung wurde in Alkohol gelöst und mit Äther umgefällt. Bei genügender Verdünnung wird das Brommethylat sofort kristallin erhalten. Nach 2maligem Umlösen aus Alkohol/Äther war der Schmp. konstant. Das Brommethylat zeigt zwei Modifikationen — der Schmp. der einen liegt bei 85 bis 90°, die sich bei 95° in die bei 120 bis 130° u. Zers. schmelzende Modifikation umwandelt.

$C_{16}H_{18}O_2NSBr$  (368,12). Ber. Br 21,71. Gef. Br 21,14.

<sup>7</sup> M. H. Rivier, Bull. Soc. chim. France [4] 1, 733 (1907).

*S-Benzylthiokohlensäurechlorid*

wurde ebenfalls nach dem Verfahren von *Arndt*<sup>6</sup> aus Benzylmercaptan und Phosgen als farbloses Öl vom Sdp.<sub>18</sub> 133° erhalten.

*Benzylthiokohlensäure-m-dimethylamino-phenylester.*

Die benzolische Lösung von 2,80 g S-Benzylthiokohlensäurechlorid wurde mit 1 Äquiv. m-Dimethylaminophenolnatrium 5 Stdn. im Ölbad (105°) rückflußerhitzt. Es wurde vom gebildeten NaCl abfiltriert und der Eindampfrückstand der Benzollösung hergestellt. Das erhaltene Öl (5 g) wurde in 50 ccm Benzol gelöst und an 100 g Aluminiumoxyd adsorbiert. Das Benzoleluat wurde im Vak. zur Trockene gebracht und das leicht gelbliche Öl (stark krenartiger Geruch) im Kugelrohr überdestilliert. Es wurden 3,6 g (84% d. Th.) eines bei 0,2 mm und 170 bis 174° Luftbadtemp. übergehenden, leicht gelblichen Öles aufgefangen, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>NS (287,2). Ber. N 4,88, S 11,16. Gef. N 4,71, S 11,79.

*Brommethylat des Benzylthiokohlensäure-m-dimethylamino-phenylesters (III d).*

Die Acetonlösung von 2,6 g Ester wurde mit überschüssigem Methylbromid 16½ Stdn. im Bombenrohr auf 35° Luftbadtemp. erwärmt. Der kristalline Eindampfrückstand der klaren Acetonlösung wurde mehrmals mit Äther digeriert und betrug 2,75 g (80% d. Th.). Zur Reinigung wurde aus Methanol-Äther umgelöst. Aus konz. Lösung fällt das Brommethylat als Öl, bei genügender Verdünnung jedoch kann es sofort kristallin erhalten werden. Der konstante Schmp. liegt bei 149°, Wiedererstarren und neuerliches Schmelzen bei 156 bis 160° u. Zers.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>NSBr (382,14). Ber. Br 20,91. Gef. Br 20,68.