

## Methylbis(thiomethanolato)bismut(III) — Synthese, Charakterisierung und mikrobiologische Aktivität

Thomas Klapötke\*

Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Technische Universität Berlin,  
D-1000 Berlin 12

(Eingegangen 11. Januar 1988. Angenommen 26. Januar 1988)

*Methylbis(thiomethanolato)bismuth(III)—  
Synthesis, Characterization and Bactericidal Activity*

The reaction of methyl dibromobismuth(III),  $MeBiBr_2$ , with two equivalents of lithium thiomethanolate affords the new dithiolate complex  $MeBi(SMe)_2$  (**1**). This compound is interesting in terms of its strong biological activity.  $^1H$  NMR and mass spectra of **1** are discussed. As **1** did not show characteristic metastable transitions in the MS under test conditions, ion genesis could partially be proved by using the isotopic labelled derivative  $Me^*Bi(SMe)_2$  (**1\***) ( $Me^* = ^{13}CH_3$ ).

[*Keywords: Biological activity; Methylbis(thiomethanolato)bismuth(III); MS fragmentation pattern*]

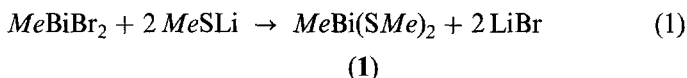
### Einleitung

Bisher konnten Bis(thiolat)-Komplexe des Organylbismut(III)-Systems vor allem durch Ligandenaustausch aus den entsprechenden Alkoxy-Derivaten und der freien Ligand-Säure  $R-SH$  dargestellt werden [1–4]. Wir berichteten kürzlich über den Syntheseweg der Salzelimierung, ausgehend von Organobismutdihalogeniden und Alkalimetallthiolaten [5–7]. In diesem Zusammenhang untersuchten wir ebenfalls die bakterizide, fungizide und das Wachstum von Hefen hemmende Aktivität einiger Organobismut-Komplexe [5, 6], wobei in vielen Fällen extrem geringe minimale Hemmkonzentrationen festgestellt werden konnten [vgl. 8, 9]. In der vorliegenden Arbeit setzen wir unsere Studien über Bismutchalkogenolat-Komplexe fort und beschreiben erstmals die Synthese, die spektroskopische Charakterisierung und mikrobiologische Befunde von  $MeBi(SMe)_2$  (**1**), einer auch hinsichtlich ihrer cytostatischen Wirksamkeit beachtenswerten Substanz [10].

\* Present address: University of New Brunswick, Department of Chemistry, Fredericton, N.B., Canada E3B 6E2

### Ergebnisse und Diskussion

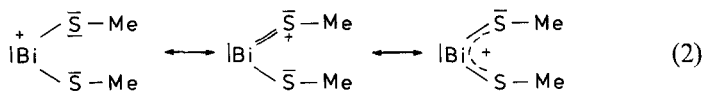
$MeBiBr_2$  wird nach Literaturvorschrift dargestellt [11] und stöchiometrisch mit zwei Moläquivalenten Lithiummethanolat, erhalten durch Reaktion von Thiomethanol mit *n*-Butyllithium in Toluol, gemäß (1) in einem Benzol-Ether-Gemisch (1 : 1) umgesetzt:



Analog zur Synthese von **1** erfolgt im Mikro-Ansatz die Darstellung von  $Me^*Bi(SMe)_2$  (**1\***) ( $Me^* = {}^{13}CH_3$ ), ausgehend von  $Me^*BiBr_2$  (hergestellt aus  $Me_3^*Bi$ , Grignard-Reaktion über  $Me^*MgI$ ), wobei bereits das Rohprodukt (verunreinigt mit LiBr) massenspektroskopisch vermessen wurde.

Die Identität von **1** ist durch Analysendaten, Massenspektren und  ${}^1H$ -Kernresonanzspektren gesichert (exp. Teil). Die in den meisten organischen Solvenzien nur mäßig bis schlecht lösliche Verbindung **1** zeigt gute Löslichkeit in *DMSO* (gelbe Lösung), wobei im  ${}^1H$ -NMR-Spektrum zwei scharfe, den Methyl-Protonen zuzuordnende Singulets im Intensitätsverhältnis 2 : 1 aufscheinen und die S—CH<sub>3</sub>-Protonen gegenüber denen der CH<sub>3</sub>—Bi-Gruppe erwartungsgemäß um etwa 1.5 ppm tieffeldverschoben sind.

Die Massenspektren von **1** und **1\*** zeigen in beiden Fällen neben einem intensiven, dem Molekülion zuzuordnenden Signal als Basis-Peak den des  $Bi^+$ -Ions, auch  $Bi_2^+$  ist in geringer Intensität zu beobachten. Da im MS von **1** das zweitintensivste Signal dem Fragmentation  $M^+ - Me$  entspricht, galt der Genese dieses Kations besonderes Interesse. Durch Isotopenmarkierung in **1\*** konnte eindeutig unter den im Massenspektrometer vorliegenden Bedingungen die bevorzugte Spaltung der Bi—C- gegenüber der S—C-Bindung nachgewiesen werden, was einerseits aus den Bindungsenergien (Bi—C: 141 kJ/mol, S—C: 289 kJ/mol), andererseits aus der Resonanzstabilisierung des gebildeten Kations gemäß (2) verständlich wird:



Im Hinblick auf die biologische Aktivität wurde **1** hinsichtlich seiner bakteriziden, fungiziden und Hefenwachstum hemmenden Wirkung untersucht. Als Testmikroorganismen dienen die sowohl im Hinblick auf pathogene Formen als auch auf Verderbniserreger allgemein anerkannten [12] bzw. als „chemikalienresistent“ [13] einzustufenden Stämme *Esche-*

*richia coli* (B) (*Enterobacteriaceae*) bzw. *Bacillus subtilis* (A) (*Bacillaceae*). Zur Testung auf das Hefe- bzw. Schimmelpilzwachstum wurden die Stämme *Candida tropicalis* (C) sowie eine *Penicillium*-Spezies (D) herangezogen. Die bakteriologischen Untersuchungen haben gezeigt, daß mit **1**, wie wir auch kürzlich für andere bismutorganische Thiolate zeigen konnten [5, 6], minimale bakterizide Konzentrationen erreicht werden, die denen der Organylquecksilberthiolate keinesfalls nachstehen. Überraschenderweise zeigt **1** im Vergleich zu analogen Aryl-Komplexen, wie z. B.  $C_6H_5Bi(SC_6H_4NH_2-p)_2$  [5], nicht nur massen-, sondern auch stoffmengenbezogen geringere totale minimale Hemmkonzentrationen (MIC) (s. Abb. 1), allerdings ist **1** mit einer  $LD_{50}$  von 32 mg/kg [10] gegenüber ebenfalls getesteten analogen Aminothiophenolat-Derivaten ( $LD_{50} \approx 100$  mg/kg) [5] deutlich toxischer.

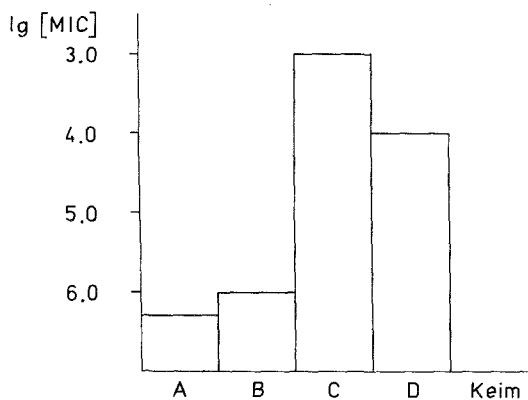


Abb. 1. Minimale Hemmkonzentrationen (MIC) für die untersuchten Testmikroorganismen A–D (s. Tabelle 1)

### Experimenteller Teil

Alle chemischen Arbeiten wurden unter Ausschluß von Luft und Feuchtigkeit in Argon-Atmosphäre und unter Verwendung absolutierter, argongesättigter Lösungsmittel und getrockneter Apparaturen durchgeführt. Die Synthese von  $MeBiBr_2$  erfolgte nach Literaturvorschrift [11], die von  $Me^*BiBr_2$  analog unter Verwendung von  $Me^*MgI$ , dargestellt aus  $Me^*I$  (Merck).

Die Aufnahme der Kernresonanzspektren (Bruker WP 80) erfolgte mit eingeschmolzenen Proben, die der Massenspektren (Varian Mat 311 A) nach der EI-Methode (70 eV), die angegebenen  $m/z$ -Werte entsprechen den Isotopen  $^{209}Bi$  und  $^{32}S$ .

Die mikrobiologische Wirksamkeit von **1** wurde mit Hilfe der folgenden Stämme untersucht: *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Candida tropicalis* und *Penicillium camembertii*. Ausgehend von der Stammkultur, wurden die Mikroorganismen auf Nährboden (Bouillon) überimpft und zwei Tage bebrütet (Tabelle 1). Hiervon wurden Verdünnungsreihen angelegt und im Gußplattenverfahren mit dem mit verschiedenen Thiolat-Konzentrationen versetzten Nährboden ausgeplattet (10 ml/Petrischale; max.  $10^8$  Keime/Schale). Nach 72 h Bebrütung bei 37 °C bzw. 28 °C wurden die Kolonien ausgezählt.

Tabelle 1. *Experimentelle Daten zur Mikrobiologie*

Mikroorganismus		Bebrütungs- temp. (°C)	Nähr- boden	MIC (g/g)*
<i>Bacillus subtilis</i>	A	37	APT	$5 \cdot 10^{-7}$
<i>Escherichia coli</i>	B	37	APT	$1 \cdot 10^{-6}$
<i>Candida tropicalis</i>	C	28	MEA	$1 \cdot 10^{-3}$
<i>Penicillium cam.</i>	D	28	MEA	$1 \cdot 10^{-4}$

\* Totale Hemmung, Bebrütungsdauer 72 h

#### *Methylbis(thiomethanolato)bismut(III) (1)*

0.65 g (12.03 mmol) *MeSLi* werden in 30 ml Benzol suspendiert und bei Raumtemperatur unter Rühren mit einer Suspension von 2.31 g (6.02 mmol) *MeBiBr<sub>2</sub>* in 30 ml Ether versetzt. Das Reaktionsgemisch wird filtrierend dekantiert und das leuchtend gelbe Produkt durch Kaltextraktion mit abs. Methanol von LiBr befreit. Ausbeute 1.45 g (75.7%). Analyse  $C_3H_9BiS_2$ : ber. C 11.32, H 2.85; gef. C 11.51, H 2.68.  $^1H$ -NMR (*DMSO-d<sub>6</sub>*,  $\delta$  in ppm): 2.79 (6) s, 1.29 (3) s. MS (60 °C): *m/z* (rel. Int.) 418 (1)  $Bi_2^+$ , 318 (20)  $M^+$ , 303 (38)  $M^+-Me$ , 288 (2)  $M^+-2Me$ , 271 (9)  $M^+-SMe$ , 256 (28)  $M^+-Me-SMe$ , 241 (13)  $BiS^+$ , 224 (8)  $M^+-2SMe$ , 209 (100)  $Bi^+$ , 94 (2)  $Me_2S_2^+$ .

#### **1\***

Die Darstellung erfolgt analog der von **1**, aufgrund der geringen Substanzmenge gelangt bereits das mit LiBr verunreinigte Rohprodukt zur massenspektroskopischen Untersuchung; aus dem Spektrum von **1** auftretende Peaks erklären sich aus in geringer Menge mit *MeBiBr<sub>2</sub>* verunreinigtem *Me\*BiBr<sub>2</sub>*. MS (60 °C): *m/z* (rel. Int.) 418 (2)  $Bi_2^+$ , 319 (19)  $M^+$ , 318 (1)  $1^+$ , 303 (40)  $M^+-Me^*$ , 289 (2)  $M^+-2Me$ , 272 (10)  $M^+-SMe$ , 271 (0.5)  $1^+-SMe$ , 256 (28)  $M^+-Me^*-SMe$ , 241 (13)  $BiS^+$ , 225 (9)  $M^+-2SMe$ , 224 (0.5)  $1^+-2SMe$ , 209 (100)  $Bi^+$ , 94 (1)  $Me_2S_2^+$ .

#### Dank

Frau A. Stöckel gilt Dank für die Aufnahme der Massenspektren, Frau D. Bernhardt für die Durchführung der Elementaranalysen und Herrn M. Bunzeit für die mikrobiologischen Untersuchungen.

**Literatur**

- [1] *Wieber M, Baudis U* (1976) *Z Anorg Allg Chem* 423: 40
- [2] *Wieber M, Baudis U* (1976) *Z Anorg Allg Chem* 423: 47
- [3] *Davies AG, Hook SCW* (1970) *J Chem Soc B*: 735
- [4] *Gilman H, Yale HL* (1951) *J Am Chem Soc* 73: 2880
- [5] *Klapötke T* (1987) *J Organomet Chem* 331: 299
- [6] *Klapötke T, Gowik P* (1987) *Z Naturforsch* 42 b: 940
- [7] *Klapötke T* (1987) *Polyhedron* 6/7: 1593
- [8] *Giemsa* (1924) *Angew Chem* 37: 765
- [9] *M & T Chemicals Inc*, *Neth Appl* (1964) 64-05 308; (1965) *CA* 63 Nr 1897
- [10] *Köpf-Maier P, Klapötke T* (1988) *Inorg Chim Acta* 152/1: 49
- [11] *Marquardt A* (1887) *Ber Deut Chem Ges* 20: 1516
- [12] *Wallhäuser KH* (1984) *Praxis der Sterilisation — Desinfektion — Konservierung*. 3. Aufl. G Thieme, Stuttgart New York
- [13] *Schumann U* (1979) *Dissertation*, TU Berlin