

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2926/86

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 213/04**
C07D 213/30, 213/65, 213/70,
213/73, 233/84, 295/088

(22) Anmeldetag: 7. 3.1984

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 7.1991

(45) Ausgabetag: 27. 1.1992

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 769/84

(30) Priorität:

8. 3.1983 US 471378 beansprucht.
7. 6.1983 US 499691 beansprucht.
1.12.1983 US 557295 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

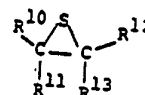
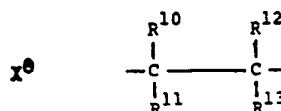
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
10154 NEW YORK (US).

(56) Entgegenhaltungen:

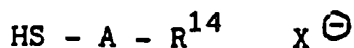
DE-OS2238371

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUER QUATERNÄRER AMINTHIOLVERBINDUNGEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer quaternärer Aminthiolverbindungen VII, worin A für Cyclopentylen, Cyclohexylen oder eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Etylengruppe steht, R¹⁴ einen gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Hydroxymethyl, Methylthio oder Amino ein- oder mehrfach substituierten Pyridin-, Imidazol-, Thiomorpholin- oder Morpholinring bedeutet, der über ein Ring-Stickstoffatom an A gebunden ist und eine quaternäre Ammoniumgruppe bildet und X⁻ ein Gegenanion darstellt, durch Umsetzung eines Sulfids I, II oder III, worin R¹⁰, R¹¹, R¹², und R¹³ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeuten, mit einer starken Säure und einem entsprechend substituierten Pyridin, Imidazol, Morpholin oder Thiomorpholin.

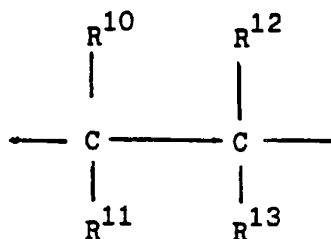


Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer quaternärer Aminthiolverbindungen der allgemeinen Formel VII



VII

worin A für Cyclopentylen, Cyclohexylen oder



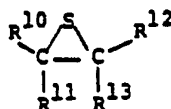
steht, worin R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten, X^{\ominus} ein Gegenanion darstellt und R^{14} einen gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Hydroxymethyl, Methylthio oder Amino ein- oder mehrfach substituierten Pyridin-, Imidazol-, Thiomorpholin- oder Morpholinring bedeutet, der über ein Ring-Stickstoffatom an A gebunden ist, wodurch eine quaternäre Ammoniumgruppe gebildet wird.

Aminthiole der allgemeinen Formel VII sind u. a. wertvolle Ausgangsverbindungen für die Herstellung von in 2-Stellung durch $-\text{S}-\text{A}-\text{R}^{14}$ substituierte Carbapenemprodukte.

Erfindungsgemäß werden diese Aminthiole der allgemeinen Formel VII dadurch hergestellt, daß man ein Sulfid der allgemeinen Formeln



oder



worin R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten, mit einer starken Säure und entweder

(a) mit einem gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Hydroxymethyl, Methylthio oder Amin ein- oder mehrfach substituierten Pyridin oder Imidazol oder

(b) mit einem N-methylsubstituierten Morpholin oder Thiomorpholin umgesetzt.


Vorteilhaft wird die Umsetzung bei einer Temperatur von etwa -20°C bis etwa 100°C durchgeführt. Vorzugsweise arbeitet man bei Temperaturen von etwa 50 bis 70°C .

Als starke Säure verwendet man günstigerweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure.

Mit Vorteil wird die Umsetzung in Gegenwart eines unpolaren, organischen Lösungsmittels, vorzugsweise Methylenechlorid, Benzol, Xylol oder Toluol durchgeführt.

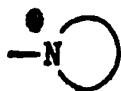
Wenn die Amin- und Sulfidreagentien flüssig sind oder wenn das Aminreagens ein in dem flüssigen Sulfidreagens löslicher Feststoff ist, wird die Umsetzung günstigerweise ohne zusätzliches Lösungsmittel durchgeführt.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung umfaßt die Herstellung solcher Verbindungen der allgemeinen

Formel VII, worin der Substituent A für $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$,  oder $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ steht.

Falls in einigen Verbindungen der allgemeinen Formel VII der Substituent A ein Cycloalkylen- oder verzweigter Alkylenrest ist, können ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome vorliegen, was zur Bildung von Diastereoisomeren führt. Erfindungsgemäß werden Verfahren zur Herstellung von Mischungen dieser Diastereoisomeren und auch der einzelnen, gereinigten Diastereoisomeren beansprucht.

Eine bevorzugte Klasse von Substituenten R¹⁴ sind solche der allgemeinen Formel



die für eine Pyridinium-, Dimethylpyridinium-, Hydroxymethylpyridinium-, Methylpyridinium-, Methoxypyridinium-, N-Methylimidazolium-, Aminopyridinium-, Thiomorpholinium- oder Morpholiniumgruppe steht.

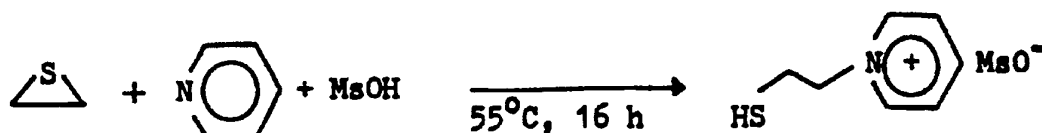
Bei der erfindungsgemäßen Umsetzung werden das Sulfidreagens, das aromatische Amin und die Säure vorzugsweise so verwendet, daß das Sulfid und die Säure in etwa äquimolaren Mengen vorliegen, wobei das Amin im Überschuß verwendet wird, z. B. 2 bis 3 Mol Amin pro Mol Sulfid oder Säure.

Die hergestellten quaternären Aminthiol-Verbindungen weisen ein damit verbundenes Gegenanion auf, das sich von der verwendeten Säure ableitet. Es ist natürlich möglich, an diesem Punkt das Anion nach üblichen Verfahren durch ein anderes Gegenanion zu ersetzen.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens:

Beispiel 1:

A. 1-(2-Mercaptoethyl)-pyridinium-methansulfonat



Man stellt eine Suspension von Pyridiniummethansulfonat in Pyridin her, indem man unter Kühlen tropfenweise Methansulfonsäure (1,95 ml, 0,03 Mol) zu Pyridin (8,0 ml, 0,099 Mol) gibt. Zu dieser Suspension gibt man Ethylensulfid (1,96 ml, 0,033 Mol). Die erhaltene Mischung rührt man 16 h bei 55 °C, engt bei vermindertem Druck zu einem dicken Sirup ein, den man mit wenigen ml Wasser mischt und gießt die Lösung auf eine Säule (40 x 16 cm) von μ -Bondapak C-18, die man mit Wasser eluiert. Die Lyophilisation der geeigneten Fraktionen führt zu einem farblosen Sirup; Ausbeute 6,5 g (91 %).

IR (Film) ν_{\max} : 2300-2600 (br, SH), 1635 (Pyridinium), 1490, 1200 (Sulfonat), 1068, 1060, 1045, 791, 780 cm^{-1}

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2,32 (3H, s, CH₃SO₃⁻), 2,61, 2,70, 2,73, 2,82 (1H, B-Teil des A₂B-Systems, SH), 3,07 (2H, m [mit D₂O: 3,08 (2H, t, J = 6,5 Hz)], CH₂S), 4,76 (2H, t, J = 6,5 Hz, CH₂N⁺), 8,19 (2H, m, Hm von Pyridinium), 8,6 (1H, m, Ho von Pyridinium), 9,18 (2H, dd, J = 6,8 Hz, J = 1,4 Hz, Ho von Pyridinium)

UV (H₂O) λ_{\max} : 206 (ϵ 5230), 258 (ϵ 3760) m μ .

Verfahren A

B. 1-(2-Mercaptoethyl)-pyridiniumchlorid

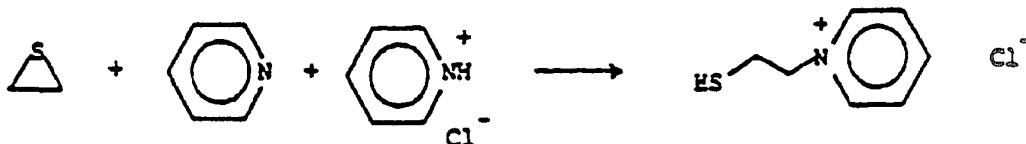


Eine wäßrige Lösung von rohem 1-(2-Mercaptoethyl)-pyridinium-methansulfonat (9,4 g, 0,04 Mol) gibt man auf eine Säule (2,5 x 41 cm) von Permutit S-1 Cl⁻. Die Säule eluiert man mit einer Geschwindigkeit von 0,5 ml/min,

vereinigt die geeigneten Fraktionen und lyophilisiert, wobei man einen gelben Sirup erhält, Ausbeute 7,0 g (100 %), den man so für die nächste Stufe verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 3,22 (2H, m, CH_2S), 4,88 (m, CH_2N^+), 8,18 (2H, m, Hm von Pyridinium), 8,7 (1H, m, Hp von Pyridinium), 9,0 ppm (2H, m, Ho von Pyridinium).

Verfahren B



Zu vorgekühltem (Eisbad) Pyridin (5,6 ml, 70 mMol) gibt man Pyridiniumhydrochlorid (4,05 g, 35 mMol) und Ethylensulfid (2,1 ml, 35 mMol). Die Mischung erwärmt man auf 65 °C und rührt 75 min, wobei man ein zweiphasiges System erhält. Die leichtere Phase entfernt man. Das verbleibende Öl wäscht man mit Ether (5 x 10 ml) und legt ein hohes Vakuum an, wobei man die Titelverbindung (90-100 %) erhält.

Beispiel 2:

1-(2-Mercaptoethyl)-3,5-dimethylpyridinium-methansulfonat



Zu einer Suspension von 3,5-Lutidinium-methansulfonat in 3,5-Lutidin, hergestellt durch Zugabe von Methansulfonsäure (0,65 ml, 0,010 Mol) zu kaltem 3,5-Lutidin (2,51 ml, 0,022 Mol), gibt man Ethylensulfid (0,655 ml, 0,011 Mol), rührt die erhaltene Mischung 24 h unter Stickstoffatmosphäre bei 55 °C, kühlt auf 23 °C und verdünnt mit Wasser (5 ml) und Ether (5 ml). Die organische Schicht trennt man ab und wäscht die wässrige Lösung mit Ether (6 x 4 ml). Die Spuren von Ether entfernt man im Vakuum und gibt die Lösung auf eine Säule (2,5 x 6,0 cm) von μ -Bondapak C-18. Die Säule eluiert man mit Wasser und lyophilisiert die geeigneten Fraktionen, wobei man einen farblosen Sirup erhält, Ausbeute 2,4 g (91 %).

IR (Film) ν_{max} : 2520 (SH), 1628 (Pyridinium), 1600, 1495, 1325, 1305, 1283, 1200 (Sulfonat), 1040, 938, 765, 680 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,31 (3H, s, CH_3SO_3^-), 2,47 (6H, s, CH_3 des Pyridiniums), 2,57, 2,66, 2,69, 2,78 (1H, B-Teil des A₂B-Systems, SH), 3,06 (2H, m [mit zugesetztem D_2O (2H, t, $J = 6,5$ Hz)], CH_2S), 4,65 (2H, t, $J = 6,5$ Hz, CH_2N^+), 8,34 (1H, s, Hp von Pyridinium), 8,79 (2H, s, Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) λ_{max} : 271 (ϵ 4860) m μ

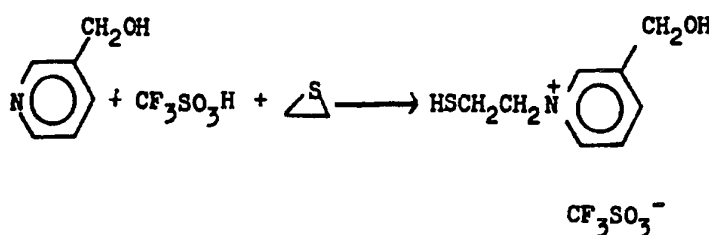
Analyse: für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

berechnet: C 44,09 % H 6,66 % N 5,14 % S 23,54 %

gefunden: 44,26 6,49 5,17 24,18.

Beispiel 3:

3-Hydroxymethyl-1-(2-mercaptoethyl)-pyridinium-trifluormethansulfonat



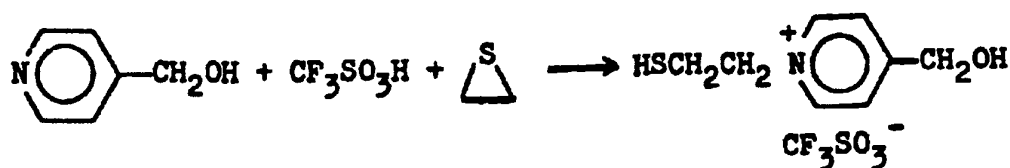
Trifluormethansulfonsäure (1,327 ml, 0,015 Mol) gibt man tropfenweise zu 3-Pyridinmethanol (2,91 ml, 0,030 Mol) und gibt anschließend Ethylensulfid (0,89 ml, 0,015 Mol) zu. Die erhaltene, homogene Mischung erwärmt man (Ölbad) 20 h unter N₂ auf 50 bis 70 °C, nimmt die Reaktionsmischung dann in Wasser (15 ml) auf und extrahiert mit CH₂Cl₂ (5 x 5 ml). Die wäßrige Phase engt man im Vakuum ein und gibt sie dann auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule. Man eluiert mit Wasser und engt dann die geeigneten Fraktionen ein, wobei man ein schwach gelbes Öl erhält. Dieses Material chromatographiert man wiederum, wobei man ein fast farbloses Öl erhält. Nachdem man im Vakuum (P₂O₅) getrocknet hat, erhält man das Produkt (4,50 g; 94 %) als viskoses Öl.

IR (Film) ν_{\max} : 3450 (st, OH), 2560 (schw, SH) cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-Aceton) δ : 9,10-8,05 (m, 4H, aromatisch), 5,01 (t, J = 5,5 Hz, 2H, N-CH₂), 4,93 (s, 2H, -CH₂OH), 4,43 (br.s, 1H, -OH), 3,43-3,18 (m, 2H, S-CH₂), 2,34-2,10 (m, 1H, SH).

Beispiel 4:

4-Hydroxymethyl-1-(2-mercaptoethyl)-pyridinium-trifluormethansulfonat



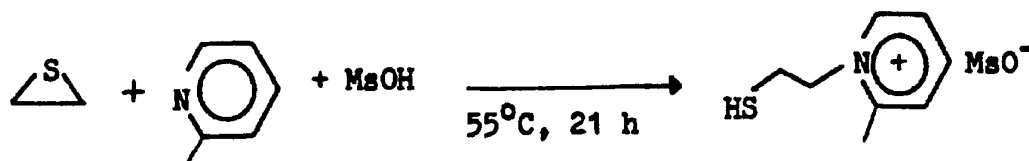
Zu einer Lösung von 4-Pyridinmethanol (1,635 g, 0,015 Mol) in 10 ml CH₂Cl₂ gibt man unter N₂ bei 0 °C tropfenweise Trifluormethansulfonsäure (1,327 ml, 0,015 Mol) zu. Ein gelbbraunes Öl trennt sich schnell ab. Dann gibt man ein zusätzliches Äquivalent 4-Pyridinmethanol (1,635 g, 0,015 Mol) zu dieser Mischung und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck, wobei man ein Öl erhält. Zu diesem Öl gibt man Ethylensulfid (0,891 ml, 0,015 Mol) und erhitzt die erhaltene, homogene Mischung auf einem Ölbad 3 h auf etwa 60 °C. Die Reaktionsmischung nimmt man dann in 15 ml Wasser auf und wäscht die wäßrige Lösung mit CH₂Cl₂ (5 x 5 ml). Nachdem man restliches, organisches Lösungsmittel im Vakuum entfernt hat, gibt man die wäßrige Lösung auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule. Man eluiert mit Wasser und engt die geeigneten Fraktionen anschließend ein, wobei man ein Öl erhält, das man im Vakuum über P₂O₅ weiter trocknet, wobei man das Produkt (4,64 g, 97 %) als farbloses Öl erhält.

IR (Film) ν_{\max} : 3455 (st, OH), 2565 (schw, SH) cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-Aceton) δ : 9,07, 8,18 (ABq, J = 6,8 Hz, 4H, aromatisch), 5,03 (s, 2H, CH₂OH), 4,96 (1, J = 6,5 Hz, 2H, N-CH₂), 4,09 (br.s, 1H, -OH).

Beispiel 5:

1-(2-Mercaptoethyl)-2-methylpyridinium-methansulfonat



Zu einer Suspension von 2-Methylpyridinium-methansulfonat in 2-Methylpyridin, hergestellt durch Zugabe von Methansulfonsäure (0,65 ml, 0,010 Mol) zu kaltem 2-Methylpyridin (2,17 ml, 0,022 Mol), gibt man Ethylensulfid (0,655 ml, 0,011 Mol), rührt die Reaktionsmischung 21 h unter einer Stickstoffatmosphäre bei 55 °C, kühlt auf 23 °C und verdünnt mit 5 ml Wasser. Die wäßrige Lösung wird mit Ether (6 x 4 ml) gewaschen. Man entfernt Spuren von organischen Lösungsmitteln durch Abpumpen. Die Lösung gibt man dann auf eine Säule (2,5 x 10,0 cm) von μ -Bondapak C-18, eluiert die Säule mit Wasser und lyophilisiert die geeigneten Fraktionen, wobei man 2,13 g (85 %) der Titelverbindung erhält.

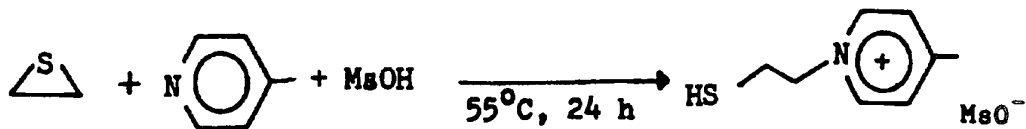
IR (Film) ν_{\max} : 2520 (SH), 1623 (Pyridinium), 1574, 1512, 1485, 1412, 1195 (Sulfonat), 1038 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ : 2,37 (3H, s, CH_3SO_3^-), 2,83 (3H, s, CH_3 am Pyridinium), 3,09 (2H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_2S), 4,71 (2H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_2N^+), 7,93 (2H, m, Hm von Pyridinium), 8,44 (1H, m, Hp von Pyridinium), 8,89 (1H, m, Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) λ_{max} : 266 (ϵ 3550) m μ .

Beispiel 6:

A. 1-(2-Mercaptoethyl)-4-methylpyridinium-methansulfonat



Zu einer Suspension von 4-Picoliniummethansulfonat in 4-Picolin, hergestellt durch Zugabe von Methansulfonsäure (0,65 ml, 0,010 Mol) zu 4-Picolin (2,14 ml, 0,022 Mol), gibt man unter Kühlen Ethylensulfid (0,655 ml, 0,011 Mol), rührt die Reaktionsmischung 24 h unter einer Stickstoffatmosphäre bei 55 °C, kühlt auf 23 °C und verdünnt mit Wasser (5 ml) und Ether (10 ml). Die organische Schicht trennt man ab, wäscht die wäßrige Schicht mit Ether (5 x 5 ml) und gibt auf eine m-Bondapak C_{18} -Säule (2,5 x 10 cm), nachdem man Spuren von Ether bei vermindertem Druck entfernt hat. Man eluiert die Säule mit einer 15 % Acetonitril-85 % Wasser-Mischung und lyophilisiert die geeigneten Fraktionen. Dabei erhält man 2,66 g (100 %) eines farblosen Sirups.

IR (Film) ν_{max} : 2500 (SH), 1640 (Pyridinium), 1572, 1520, 1478, 1200 (Sulfonat), 1040, 833 und 768 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,31 (3H, s, CH_3SO_3^-), 2,62 (s, CH_3 am Pyridinium), 2,2-2,9 (4H, SH, CH_3 am Pyridinium), 3,04 (2H, m, CH_2S), 4,68 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2N^+), 8,01 (2H, m, CH_2N^+), 8,01 (2H, d, $J = 6,6$ Hz, Hm von Pyridinium), 8,89 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) λ_{max} : 256 (ϵ 4100), 221 (ϵ 7544) m μ .

B. 1-(2-Mercaptoethyl)-4-methylpyridinium-p-toluolsulfonat

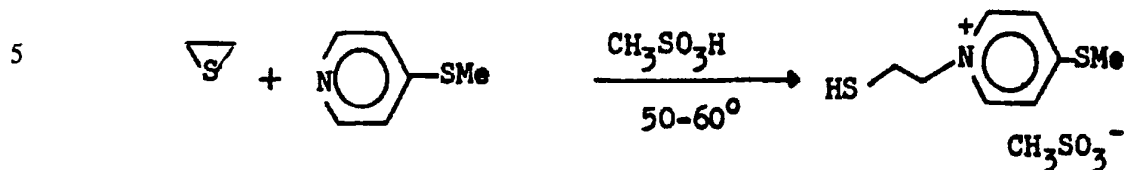


Zu einer Suspension von p-Toluolsulfonsäure (1,72 g, 0,01 Mol) in Benzol (6,5 ml) gibt man 4-Picolin (1,17 ml, 0,012 Mol), rührt die erhaltene Mischung 30 min unter einer Stickstoffatmosphäre bei 23 °C, behandelt mit Ethylensulfid (0,65 ml, 0,011 Mol) und rührt 24 h bei 75 °C. Man gibt mehr Ethylensulfid (0,65 ml, 0,011 Mol) zu, rührt weitere 24 h bei 75 °C, kühlt die Reaktionsmischung auf 23 °C und verdünnt mit 5 ml Wasser und 8 ml Ether. Die wäßrige Schicht trennt man ab, wäscht mit Ether (3 x 8 ml), entfernt Spuren organischer Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert auf μ -Bondapak C-18 unter Verwendung von Wasser als Elutionsmittel. Man erhält 2,94 g (90 %) der Titelverbindung als farblosen Sirup.

IR (Film) ν_{max} : 2510 (SH), 1640 (Pyridinium), 1595, 1582, 1475, 1475, 1200 (Sulfonat), 1031, 1010, 818 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,29 (3H, s, CH_3 am Pyridinium), 2,61 (s, CH_3 Ph), 2,4-2,8 (4H, SH, CH_3 Ph), 3,03 (2H, m [Zugabe von D_2O ergibt ein t, $J = 6,4$ Hz, bei 3,04], CH_2S), 4,68 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2N^+), 7,11, 7,49 (4H, 2d, $J = 7,9$ Hz, Phenyl), 8,00 (2H, d, $J = 6,5$ Hz, Hm von Pyridinium), 8,89 (2H, d, $J = 6,5$ Hz, Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) λ_{max} : 256 (ϵ 4315), 222 (ϵ 17045) m μ .

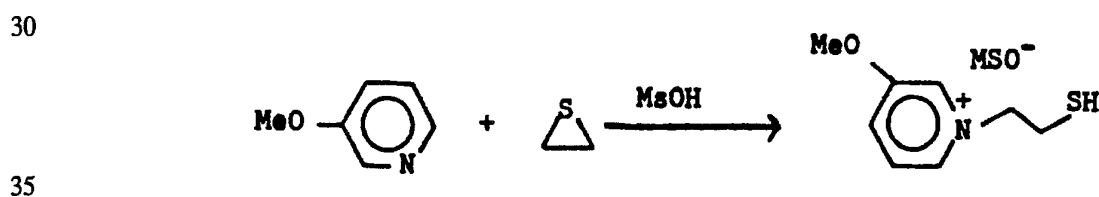
Beispiel 7:4-Methylthio-N-(2-mercaptoethyl)-pyridinium-methansulfonat

10 4-Methylthiopyridin (2,75 g, 22,0 mMol) gibt man langsam unter Kühlen in einem Eisbad zu Methansulfonsäure⁺ (0,65 ml, 10,5 mMol). Zu diesen Feststoff gibt man Ethylensulfid⁺ (0,66 ml, 11,0 mMol; Aldrich) und erwärmt die Mischung 21 h auf 50 bis 60 °C. Mit fortschreitender Umsetzung geht der Feststoff in Lösung. Nach dem Abkühlen löst man die Reaktionsmischung in 5 ml Wasser, wäscht mit Et₂O (5 x 4 ml), filtriert die flockige, wäßrige Schicht über Celite und reinigt das Filtrat durch Umkehrphasen-Silikagel-Säulenchromatographie (C₁₈-Mikro-Bondapak 10 g), wobei man mit Wasser eluiert. Es wurden jeweils Fraktionen von 10 ml gesammelt. Die Fraktionen 2 und 3 vereinigt man und reinigt sie wiederum mit der Umkehrphasensäule. Fraktion 2 ergibt 1,258 g (4,48 mMol; Ausbeute 42,6 %) der Titelverbindung als viskoses Öl.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, CFT-20) δ: 2,32 (3H, s, MeSO₃⁻), 2,72 (3H, s, -SMe), 2,68 (1H, m, SH), 2,9-3,2 (3H, m, -CH₂S-), 4,59 (2H, t, J = 6,4 Hz, -CH₂N⁺), 7,97 (2H, d, J = 7,2 Hz, arom. Hs) und 8,72 ppm (2H, d, J = 7,2 Hz, arom. Hs)

IR (rein) ν_{max}: 1630, 1200 (br., -SO₃⁻), 785 und 770 cm⁻¹.

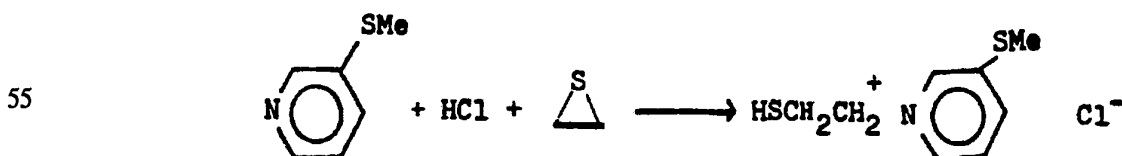
25 ⁺ Diese Reagentien wurden vor ihrer Verwendung destilliert.

Beispiel 8:1-(2-Mercaptoethyl)-3-methoxypyridinium-methansulfonat

40 Zu vorgekühltem (5 °C) 3-Methoxypyridin (698 mg, 6,4 mMol) gibt man tropfenweise Methansulfonsäure (0,216 ml, 3,05 mMol) und Ethylensulfid (0,19 ml, 3,2 mMol). Die Mischung erwärmt man dann 18 h auf 60 °C, kühlt auf 20 °C, verdünnt mit Wasser (10 ml) und wäscht mit Ether (3 x 10 ml). Die wäßrige Phase behandelt man 15 min bei hohem Vakuum und gibt auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule. Die Titelverbindung eluiert man mit Wasser. Man vereinigt die geeigneten Fraktionen und engt bei hohem Vakuum ein, wobei man das gewünschte Thiol erhält (61,6 mg, Ausbeute 76,3 %).

45 IR (CH₂Cl₂) ν_{max}: 2550 (schw, SH) und 1620, 1600, 1585 cm⁻¹ (m, arom.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,90-7,90 (4H, m, arom. C-H), 4,72 (2H, t, J = 6,6 Hz, CH₂N⁺), 4,01 (CH, s, OCH₃), 3,5-3,0 (m, versteckt, CH₂S), 2,66 (1H, dd, J = 9,5 Hz, J = 7,5 Hz, SH) und 2,31 ppm (3H, s, CH₃SO₃⁻).

Beispiel 9:3-Methylthio-1-(2-mercaptoethyl)-pyridiniumchlorid

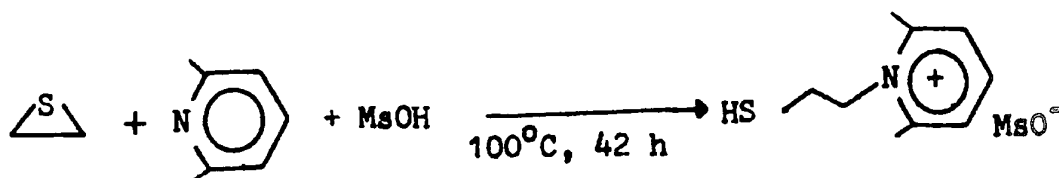
Zu einer Lösung von 3-Methylthiopyridin (2,00 g, 0,016 Mol) (hergestellt nach dem Verfahren von J. A. Zoltewicz und C. Nisi, J. Org. Chem. **34**, 765, 1969) in 10 ml Ether gibt man 15 ml 1N HCl, schüttelt die Mischung gründlich, trennt die wäßrige Phase ab, wäscht mit 10 ml Ether und engt dann ein. Das zurückgebliebene Hydrochlorid trocknet man dann im Vakuum (P_2O_5), wobei man einen weißen Feststoff erhält. Zu diesem Hydrochlorid-Feststoff gibt man 3-Methylthiopyridin (1,88 g, 0,015 Mol) und Ethylensulfid (0,89 ml, 0,015 Mol) und erwärmt die erhaltene Mischung (Ölbad) 15 h unter N_2 auf 55 bis 65 °C. Man erhält ein leicht getrübbes Öl, das man in 125 ml Wasser aufnimmt und mit CH_2Cl_2 wäscht. Die wäßrige Lösung konzentriert man auf etwa 25 ml, gibt dann einige Tropfen Acetonitril zu, um die Mischung homogen zu machen, gibt die erhaltene, wäßrige Lösung auf eine C_{18} -Umkehrphasensäule, eluiert mit Wasser und engt anschließend die relevanten Fraktionen ein, wobei man das Produkt als schwachgelbes, viskoses Öl erhält (2,66 g, 80 %).

IR (Film) ν_{\max} : 2410 (br, -SH) cm^{-1}

1H -NMR (d_6 -DMSO + D_2O) δ : 8,88-7,88 (m, 4H, arom.), 4,70 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, N- CH_2), 3,08 (schräges t, $J = 6,5$ Hz, 2H, S- CH_2), 2,64 (s, 3H, S-Me).

Beispiel 10:

1-(2-Mercaptoethyl)-2,6-dimethylpyridinium-methansulfonat



Eine Mischung von 2,6-Dimethylpyridin (19,2 ml, 0,165 Mol) und Methansulfonsäure (3,27 ml, 0,050 Mol) rührt man 15 min, behandelt mit Ethylensulfid (4,17 ml, 0,070 Mol) und rührt 42 h unter Stickstoffatmosphäre bei 100 °C. Nach Kühlen auf 25 °C verdünnt man die Reaktionsmischung mit Ether (45 ml) und Wasser (30 ml), trennt die beiden Schichten und extrahiert die organische Schicht mit Wasser (2 x 5 ml). Die wäßrigen Schichten vereinigt man, filtriert durch ein Celite-Kissen, wäscht mit Ether (2 x 15 ml), entfernt im Vakuum Spuren organischer Lösungsmittel und gießt auf eine μ -Bondapak C-18-Säule (3,0 x 12 cm). Man eluiert mit einer 3 % Acetonitril-97 % Wasser-Mischung und lyophilisiert die geeigneten Fraktionen, wobei man 2,5 g der unreinen Titelverbindung als Sirup erhält. Diesen Sirup reinigt man wiederum durch HPLC (μ -Bondapak C-18), wobei man 0,90 g (7 %) der Titelverbindung erhält.

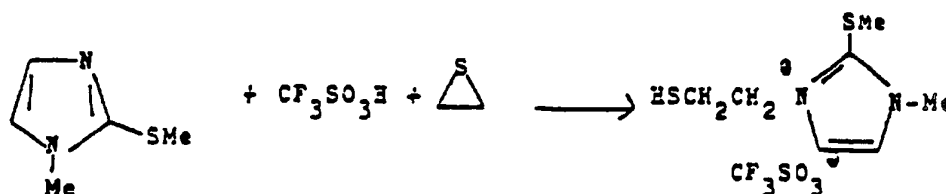
IR (Film) ν_{\max} : 2520 (SH), 1640 und 1625 (Pyridinium), 1585, 1490, 1200 cm^{-1} (Sulfonat)

1H -NMR (DMSO- d_6 + D_2O) δ : 2,36 (3H, s, $CH_3SO_3^-$), 4,62 (2H, m, CH_2N^+), 7,74 (2H, m, Hm von Pyridinium), 8,24 (1H, m, Hp von Pyridinium)

UV (H_2O) λ_{\max} : 272 (ϵ 4080) m μ .

Beispiel 11:

2-Methylthio-3-methyl-1-(2-mercaptoethyl)-imidazolium-trifluormethansulfonat



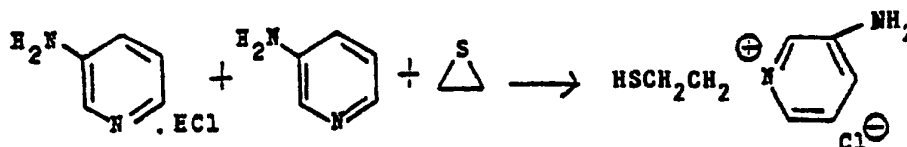
Trifluormethansulfonsäure (1,38 ml, 0,015 Mol) gibt man tropfenweise zu 2-Methylthio-1-methylimidazol (4,0 g, 0,03 Mol) (hergestellt, wie von A. Wohl und W. Marckwald in Chem. Ber. **22**, 1353 (1889), beschrieben) bei 0 °C unter N_2 , gibt dann Ethylensulfid (0,9 ml, 0,015 Mol) zu, erwärmt die Mischung unter N_2 24 h auf 55 °C, verreibt die Reaktionsmischung mit Ether (3 x) und nimmt den Rückstand in Aceton auf. Dann filtriert man und verdampft. Man erhält so das Produkt (4,2 g, 82 %) als semi-kristallinen Feststoff, den man ohne weitere Reinigung verwendet.

IR (Film) ν : 2550 (schw, Sch.) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) δ : 7,97 (s, 2H), 4,66 (t, $J = 7$ Hz, 2H, Methylen), 4,17 (s, 3H, N-Me), 3,20 (d von t, $J = 7$ Hz, $J' = 9$ Hz, 2H, Methylen), 2,72 (s, 3H, S-Me), 2,20 (t, $J = 9$ Hz, 1H, -SH).

Beispiel 12:

3-Amino-1-(2-mercaptoethyl)-pyridiniumchlorid



3-Aminopyridin (1,50 g, 0,016 Mol) nimmt man in 15 ml 1N methanolischer HCl auf, verdampft die erhaltene Lösung, wobei man das Hydrochlorid als Öl erhält, gibt 3-Aminopyridin (1,32 g, 0,015 Mol) und Ethylensulfid (0,89 ml, 0,015 Mol) zu diesem Öl und erwärmt die erhaltene Mischung (Ölbad) 2 h unter N_2 auf 60 bis 65 °C. Ein weiteres Äquivalent Ethylensulfid (0,89 ml, 0,015 Mol) gibt man zu und erwärmt weiterhin 65 h bei 55 bis 65 °C. Die Reaktionsmischung wäscht man mit CH_2Cl_2 und nimmt dann in 25 ml Wasser auf. Die wäßrige Lösung gibt man auf eine C_{18} -Umkehrphasensäule, die man mit Wasser eluiert. Nach Verdampfen der relevanten Fraktionen erhält man das Produkt (1,26 g, 44 %) als farbloses, viskoses Öl.

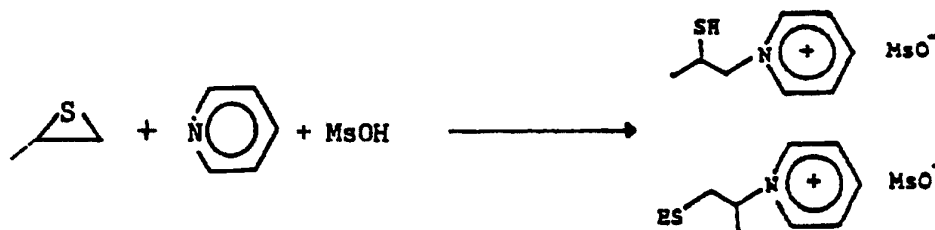
IR (Film) ν_{max} : 3180 (NH_2) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 8,19-7,59 (m, 4H, arom.), 4,59 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, N- CH_2), 3,5 (brs, 2H, - NH_2), 3,20-2,77 (m, 3H).

Beispiel 13:

dl-1-(2-Mercapto-2-methylethyl)-pyridinium-methansulfonat

dl-1-(2-Mercapto-1-methylethyl)-pyridinium-methansulfonat



Methansulfonsäure (1,95 ml, 0,030 Mol) gibt man langsam zu kaltem Pyridin (7,83 ml, 0,097 Mol), rührt die erhaltene Mischung 15 min bei 40 °C, behandelt mit dl-Propylensulfid (2,59 ml, 0,033 Mol) und rührt 90 h unter einer Stickstoffatmosphäre bei 60 °C. Das Pyridin entfernt man im Vakuum, mischt den Rückstand mit Wasser und reinigt chromatographisch (HPLC, präparative Bondapak C-18). Die geeigneten Fraktionen vereinigt man und lyophilisiert, wobei man dl-1-(2-Mercapto-2-methylethyl)-pyridinium-methansulfonat (1,14 g, 15 %) als farbloses Sirup erhält.

IR (Film) ν_{max} : 2520 (SH), 1640 (Pyridinium), 1180 (st, CH_3SO_3^-), 1040 (CH_3SO_3^-) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3CHS), 2,30 (s, 3H, CH_3SO_3^-), 2,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, SH), 3,2-3,7 (m, CHSH), 4,52 (dd, $J_{\text{gem}} = 12,9$ Hz, $J = 8,4$ Hz, CHCH_2N^+), 4,87 (dd, $J_{\text{gem}} = 12,9$ Hz, $J = 6,0$ Hz, CHCH_2N^+), 8,0-8,4 (m, 2H, Hm von Pyridinium), 8,5-8,8 (m, 1H, Hp von Pyridinium), 9,04 (dd, $J = 1,4$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 2H, Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) λ_{max} : 208 (ϵ 5267), 259 (ϵ 3338)

Analyse: für	$C_9H_{15}NO_3S_2 \cdot 2H_2O$			
berechnet:	C 37,88 %	H 6,71 %	N 4,91 %	S 22,47 %
gefunden:	37,49	6,85	4,86	22,09

5 Ferner erhält man dl-1-(2-Mercapto-1-methylethyl)-pyridinium-methansulfonat (0,82 g, 11 %) als farblosen Sirup.

IR (Film) ν_{\max} : 2500 (SH), 1628 (Pyridinium), 1180 (Sulfonat), 1035 (Sulfonat) cm^{-1}

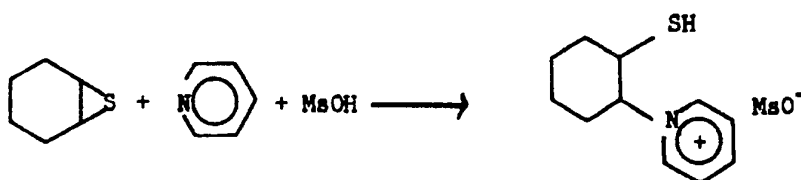
10 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1,69 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3CHN^+), 2,31 (s, 3H, $CH_3SO_3^-$), 3,0-3,3 (m, 2H, CH_2S), 4,2-5,2 (m, 1H, CHN^+), 8,0-8,4 (m, 2H, Hm von Pyridinium), 8,5-8,8 (m, 1H, Hp von Pyridinium), 9,0-9,2 (m, 2H, Ho von Pyridinium)

15 UV (H_2O) λ_{\max} : 209 (ϵ 4987), 258 (ϵ 3838)

Analyse: für	$C_9H_{15}NO_3S_2 \cdot 1,5H_2O$			
berechnet:	C 39,11 %	H 6,56 %	N 5,07 %	
gefunden:	39,13	5,92	5,20	

20 Beispiel 14:

dl-1-(2-Mercapto-1-cyclohexyl)-pyridinium-methansulfonat



30 Methansulfonsäure (0,65 ml, 0,01 Mol) gibt man tropfenweise unter Kühlen zu Pyridin (2,42 ml, 0,03 Mol), rührt die Mischung 10 min unter einer Stickstoffatmosphäre, behandelt mit dl-Cyclohexensulfid (1,377 g (85%ige Reinheit), 0,0102 Mol) und rührt 25 h bei 72 °C. Überschüssiges Pyridin entfernt man in Vakuum. Spuren werden zusammen mit Wasser destilliert. Den Rückstand mischt man mit Wasser und chromatographiert über eine präp. Bondapak C-18-Säule (5 x 13 cm) mit 0-2 % Acetonitril in Wasser als Eluierungsmittel. Nach Lyophilisation erhält man 1,57 g (53 %) eines farblosen Sirups.

35 IR (Film) ν_{\max} : 2500 (SH), 1625 (Pyridinium), 1190 (SO_3^-)

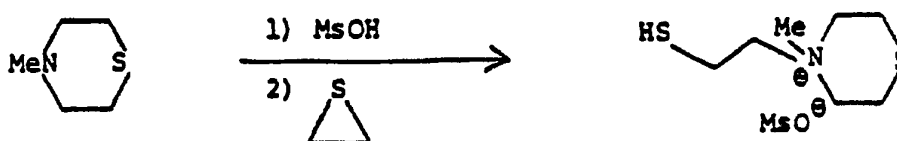
40 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1,2-2,5 (m, 8H, Cyclohexyl H), 2,32 (s, 3H, $CH_3SO_3^-$), 2,82 (d, $J = 9,8$ Hz, SH), 3,0-3,5 (m, 1H, CHSH), 4,2-4,9 (m, 1H, CHN^+), 8,0-8,3 (m, 2H, Hm von Pyridinium), 8,4-8,8 (m, 1H, Hp von Pyridinium), 8,9-9,3 (m, 2H, Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) λ_{\max} : 214 (ϵ 5365), 258 (ϵ 3500)

Analyse: für	$C_{12}H_{19}NO_3S_2 \cdot H_2O$			
berechnet:	C 46,88 %	H 6,88 %	N 4,56 %	
gefunden:	46,61	6,46	4,65	

50 Beispiel 15:

N-Methyl-N-(2-mercaptoethyl)-thiomorpholinium-methansulfonat



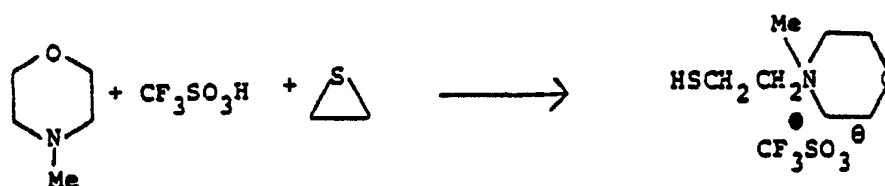
Zu vorgekühltem (Eisbad) N-Methylthiomorpholin (5,00 g, 42,7 mMol) (s. J. M. Lehn und J. Wagner, Tetrahedron, **26**, 4227 (1970)) gibt man Methansulfonsäure (1,47 ml, 20,5 mMol) und Ethylensulfid (1,30 ml, 21,4 mMol), erhitzt die Mischung 24 h auf 65 °C und verdünnt mit 25 ml Wasser. Die wäßrige Lösung wäscht man mit Diethylether (3 x 25 ml), pumpt unter Vakuum und gießt auf eine Silikagel-Umkehrphasensäule. Die Titelverbindung eluiert man mit Wasser. Die geeigneten Fraktionen vereinigt man und engt ein, wobei man das Thiol als Öl erhält (4,80 g, Ausbeute 86 %).

IR (Film) ν_{\max} : 2550 cm^{-1} (schw, SH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3,25-2,95 (6H, m, CH_2N^+), 3,32 (3H, s, CH_3N^+), 3,20-2,65 (7H, m, CH_2S , SH) und 2,32 ppm (3H, s, CH_3SO_3).

Beispiel 16:

1-Methyl-1-(2-mercaptoethyl)-morpholinium-trifluormethansulfonat



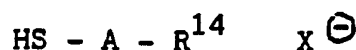
Zu N-Methylmorpholin (3,29 ml, 0,030 Mol) gibt man bei 10 °C tropfenweise Trifluormethansulfonsäure (1,327 ml, 0,015 Mol) und anschließend Ethylensulfid (0,89 ml, 0,015 Mol), erhitzt die entstehende, gelbbraune Lösung 18 h unter N_2 auf dem Ölbad bei 50 bis 60 °C, entfernt dann flüchtiges Material im Vakuum und nimmt das verbleibende Öl in 10 ml Wasser auf. Die wäßrige Lösung wäscht man mit Diethylether (3 x 5 ml), entfernt dann restliche organische Lösungsmittel im Vakuum und gibt die entstehende, wäßrige Lösung auf eine C_{18} -Umkehrphasensäule, die man mit Wasser, dann 5 % Acetonitril- H_2O und schließlich 10 % Acetonitril- H_2O eluiert. Verdampfen der relevanten Fraktionen liefert einen weißen Feststoff, der im Vakuum getrocknet wird (P_2O_5), wobei man das Produkt erhält (1,92 g, 41 %).

IR (KBr) ν_{\max} : 2560 (-SH) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) δ : 4,25-3,6 (m, 8H), 3,49 (s, 3H, N-Me), 3,35-2,7 (m, 5H).

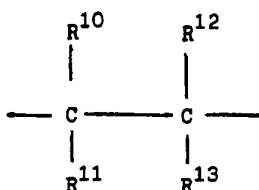
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer quaternärer Aminthiolverbindungen der allgemeinen Formel



(VII),

worin A für Cyclopentylen, Cyclohexylen oder



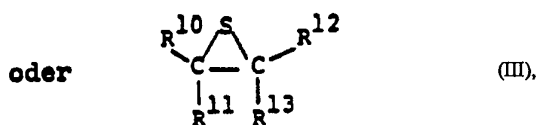
steht, worin R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten, X^{\ominus} ein Gegenanion darstellt und R^{14} einen gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Hydroxymethyl, Methylthio oder Amino ein- oder mehrfach substituierten Pyridin-, Imidazol-, Thiomorpholin- oder Morpholinring bedeutet, der über ein Ring-Stickstoffatom an A gebunden ist, wodurch eine quaternäre Ammoniumgruppe gebildet wird, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Sulfid der allgemeinen Formeln



(I),



(II),



worin R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten, mit einer starken Säure und entweder

(a) mit einem gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Hydroxymethyl, Methylthio oder Amin ein- oder mehrfach substituierten Pyridin oder Imidazol oder

(b) mit einem N-methylsubstituierten Morpholin oder Thiomorpholin umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung bei einer Temperatur von etwa -20°C bis etwa 100°C durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als starke Säure Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure einsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines unpolaren, organischen Lösungsmittels, vorzugsweise Methylenchlorid, Benzol, Xylol oder Toluol, durchführt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung ohne zusätzliches Lösungsmittel durchführt, falls die Amin- und Sulfidreagentien flüssig sind oder falls das Amin-Reagens ein Feststoff ist, das Sulfidreagens flüssig ist und das feste Amin in dem flüssigen Sulfidreagens löslich ist.