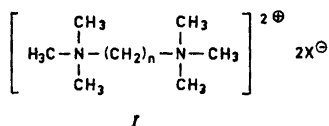


n-Methoniumanaloge Thiuroniumverbindungen

ALEXANDER SENNING

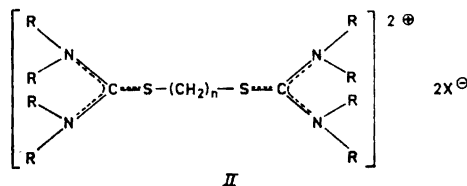
Chemisches Institut der Universität Aarhus,
Aarhus C., Dänemark

Die curaremimetisch wirksamen *n*-Methoniumverbindungen *I* gehören zu den bekanntesten Beispielen für die Wirkstoff-Rezeptor-Theorie.



An einer grossen Zahl von Verbindungen konnte eine deutliche Beziehung zwischen der biologischen Aktivität und dem Abstand zwischen den kationischen Zentren demonstriert werden.¹ Kürzlich wurde auch auf die Bedeutung von Rezeptorkontakten mit den Methylengruppen in *I* hingewiesen.² Gleichzeitig sind die *n*-Methoniumverbindungen *I* Vertreter der zahlreichen symmetrischen bifunktionellen Verbindungsklassen, die in der Chemotherapie eine erhebliche Rolle spielen (z.B. *N*-Löstverbindungen, Bissulfonsäureester, Bisepoxide).

Unter diesen Umständen erschien es von Interesse, die *I*-analogen vollalkylierten Bisthiuroniumsalze *II* darzustellen und einerseits qualitativ auf pharmakologisch wertvolle Eigenschaften zu prüfen und andererseits die Abhängigkeit einer eventuell zu findenden biologischen Aktivität von der Kettenlänge zu untersuchen.

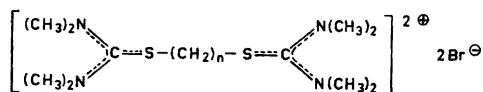


Entsprechende Derivate, die am Stickstoff noch Wasserstoff enthalten und im Gegensatz zu *II* unter Säureabspaltung in neutrale Pseudoharnstoffderivate übergehen können, sind bereits früher als potentielle Chemotherapeutika dargestellt und biologisch geprüft worden.^{3,4}

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die in den Tabellen 1–3 aufgeführten Bisthiuroniumsalze *II* dargestellt, sowie zu Vergleichszwecken die monofunktionellen Verbindungen der Tabelle 4.

Die alkalische Hydrolyse des *N,N,N',N',S*-Pentamethylthiuroniumhydroxids, die zu Methylmercaptan und *N,N,N',N'*-Tetramethylharnstoff führt, ist bereits von Lechers Arbeiten her bekannt.⁵ Es

Tabelle 1.

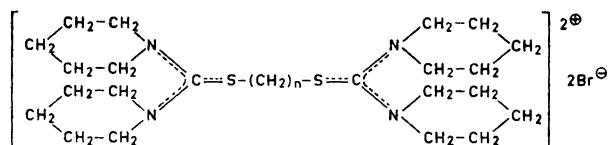


<i>n</i>	F:	Ausbeute (%)	Summenformel	Gefunden	Berechnet
0	171–173°	29*	C ₁₀ H ₂₄ Br ₂ N ₄ S ₂	C 27,46; H 6,40	C 28,31; H 5,70
1	206–210°	88	C ₁₁ H ₂₆ Br ₂ N ₄ S ₂	C 29,60; H 6,48	C 30,01; H 6,48
2	111–115°**	94	C ₁₂ H ₂₈ Br ₂ N ₄ S ₂	C 29,35; H 6,49	C 31,86; H 6,24
3	174–177°	57	C ₁₃ H ₃₀ Br ₂ N ₄ S ₂	C 31,95; H 6,29	C 33,48; H 6,48
4	232–234°	97	C ₁₄ H ₃₂ Br ₂ N ₄ S ₂	C 35,15; H 6,80	C 35,00; H 6,71
5	183,5–187°	96	C ₁₅ H ₃₄ Br ₂ N ₄ S ₂	C 34,86; H 7,00	C 36,44; H 6,93
6	215–217°	99	C ₁₆ H ₃₆ Br ₂ N ₄ S ₂	C 37,13; H 7,15	C 37,80; H 7,14

* daneben noch ein Perbromid, F: 140–143°, orange, unlöslich in Alkohol. Das Perchlorat ist bereits bekannt.⁵

** wird wieder fest und schmilzt dann erneut bei 198–202°.

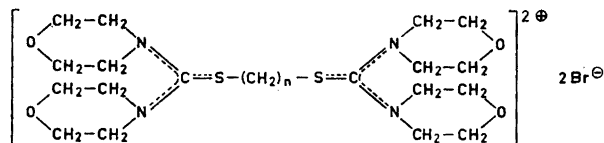
Tabelle 2.



<i>n</i>	F:	Ausbeute (%)	Summenformel	Gefunden	Berechnet
0	Ö1*	—	—	—	—
1	226–228°	89	C ₂₃ H ₄₂ Br ₂ N ₄ S ₂	C 44,93; H 6,89	C 46,15; H 7,07
2	204–207°	91	C ₂₄ H ₄₄ Br ₂ N ₄ S ₂	C 46,34; H 7,55	C 47,06; H 7,24
3	Ö1	—	—	—	—
4	100–140°	94	C ₂₆ H ₄₈ Br ₂ N ₄ S ₂	C 48,76; H 7,77	C 48,80; H 7,54
5	Ö1	—	—	—	—
6	Ö1	—	—	—	—

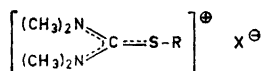
* neben einem Perbromid, F: 167–171°. (Gef. C 35,81; H 5,63. Ber. für C₂₂H₄₀Br₄N₄S₂: C 35,49; H 5,42).

Tabelle 3.



<i>n</i>	F:	Ausbeute (%)	Summenformel	Gefunden	Berechnet
0	Ö1	—	—	—	—
1	250–252°	72	C ₁₉ H ₃₄ Br ₂ N ₄ O ₄ S ₂	C 37,09; H 5,50	C 37,62; H 5,65
2	260–263°	71	C ₂₀ H ₃₆ Br ₂ N ₄ O ₄ S ₂	C 39,19; H 5,92	C 38,72; H 5,85
3	212–215°	58	C ₂₁ H ₃₈ Br ₂ N ₄ O ₄ S ₂	C 39,26; H 6,42	C 39,74; H 6,05
4	207–210°	46	C ₂₂ H ₄₀ Br ₂ N ₄ O ₄ S ₂	C 40,34; H 6,15	C 40,74; H 6,22
5	Ö1	—	—	—	—
6	Ö1	—	—	—	—

Tabelle 4.



R	X ⁻	F:	Ausbeute (%)	Summenformel	Gefunden	Berechnet
C ₆ H ₅ CH ₂	Cl ⁻	100–104°	61	C ₁₂ H ₁₉ ClN ₂ S	258,5*	259,7*
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	Br ⁻	154–156°	85	C ₁₃ H ₂₁ BrN ₂ S	C 49,13; H 6,56	C 49,20; H 6,67

* Äquivalentgewicht (Chlorid nach Volhard).

erschien reizvoll zu untersuchen, ob die alkalische Hydrolyse des N,N,N',N' -Tetramethyl-*S*-(2-phenyläthyl)-thiuroniumhydroxids nicht analog dem Hofmann-Abbau Styrol, Wasser und N,N,N',N' -Tetramethylthioharnstoff liefern würde. Dies ist nicht der Fall; man erhält lediglich 2-Phenyläthylmerkaptan und N,N,N',N' -Tetramethylharnstoff.

Die pharmakologische Prüfung der Verbindungen zeigte keine Wirkungen von praktischem Interesse. Nach hohen Dosen liess sich eine schwache analgetische Wirkung feststellen. Nach parenteralen Dosen trat neuromuskuläre Lähmung ein. Letale Dosen führten den Tod durch periphere Atemlähmung oder Herzinsuffizienz herbei. Einige der Verbindungen besaßen schwache cytostatische Eigenschaften. Die Verbindungen zeigten keine Schutzwirkung gegen letale Strahlungsdosen.

N,N,N',N' -Tetramethylthioharnstoff,⁷

N,N,N',N' -Bis-(pentamethylen)-thioharnstoff⁸ und N,N,N',N' -Bis-(3-oxapentamethylen)-thioharnstoff⁹ wurden nach bekannten Methoden durch Pyrolyse der entsprechenden Thiuramdisulfide dargestellt. N,N,N',N' -Bis-(3-oxapentamethylen)-thioharnstoff, der in der Literatur nur als Hydrat beschrieben war,⁹ wurde durch Trocknen des Hydrats im Vakuumexsikkator, zuerst über konzentrierter Schwefelsäure, dann über Phosphorperoxyd, erhalten. F: 88,5–90°. (Gef. C 50,62; H 7,59. Ber. für $C_8H_{16}N_2O_2S$: C 49,97; H 7,46).

Die Thiuroniumsalze wurden im Falle $n = 0$ durch Umsetzung des entsprechenden Thioharnstoffs in Tetrachlorkohlenstoff mit der berechneten Menge Brom, in den anderen Fällen durch Erwärmen des entsprechenden Thioharnstoffs mit dem betreffenden Halogenid dargestellt und durch Umfällen aus absolutem Alkohol und absolutem Äther gereinigt.

Den Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen (Deutschland) danke ich für die pharmakologischen Befunde, Herrn Dr. O. Vos, Rijksverdedigingsorganisatie TNO, Rijswijk (Niederlande) für die Prüfung auf Strahlenschutzwirkung und der Firma Robinson Brothers Ltd., West Bromwich (England) für eine Chemikalienspende. Dem Institutsvorstand, Herrn Professor Dr. Hakon Lund, bin ich für die Bereitstellung von Institutsmitteln zu Dank verpflichtet.

1. Büchi, J. *Grundlagen der Arzneimittelforschung und der synthetischen Arzneimittel*, Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1963.

2. Lonsdale, K. und Milledge, H. J. *Nature* **206** (1965) 407.
3. Grogan, C. H., Rice, L. M. und Sullivan, M. X. *J. Org. Chem.* **18** (1953) 728.
4. Dirscherl, W. und Weingarten, F. W. *Arzneimittel-Forsch.* **3** (1953) 545; *Chem. Abstr.* **48** (1954) 2599.
5. Lecher, H., Graf, F., Heuck, C., Köberle, K., Gnädinger, F. und Heydweiller, F. *Ann.* **445** (1925) 35.
6. Lecher, H. und Heuck, C. *Ann.* **438** (1924) 169.
7. von Braun, J. und Weissbach, K. *Ber.* **63** (1930) 2836.
8. Horner, L., Kimmig, L. und Schreiner, H. E. *Arzneimittel-Forsch.* **2** (1952) 524.
9. Henry, R. A. und Dehn, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 2806.

Eingegangen am September 7. 1965.

Oxidative Phosphorylation Accompanying the β -Oxidation of Carnitine-bound Fatty Acids

SVERRE SKREDE and JON BREMER

Institute of Clinical Biochemistry, Rikshospitalet, University of Oslo, Oslo, Norway

It has recently been demonstrated that acylcarnitines are oxidized by liver mitochondria showing good respiratory control.¹ However, to our knowledge no experimental demonstration of the efficiency of oxidative phosphorylation during the isolated β -oxidation has appeared. The theoretical P:O ratio of the isolated β -oxidation of fatty acids is generally held to be 2.5, since the P:O ratio is 3 for the NAD-linked step, and, most likely, 2 for the flavoprotein step.² The present report deals with the phosphorylation coupled to the oxidation of carnitine-bound fatty acids by rat liver mitochondria when the citric acid cycle is blocked by malonate. As the acylcarnitines represent activated fatty acids,³ their oxidation does not depend upon the availability of ATP for their activation. The use of an efficient ATP-trapping system therefore does not affect the oxidation of carnitine-bound fatty acids.