

Über 4-Aminoantipyridine mit basischen Substituenten

(Neue Pyrazolone, III. Mitt.)

Von

K. Kratzl und K. P. Berger

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 30. Juli 1957)

Da bisher noch keine Pyrazolonverbindungen mit der Gruppe $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{N<}$ als Seitenkette bekannt waren, wurden zwei neue Derivate des Antipyridins (= 1-Phenyl-2,3-dimethyl- Δ^3 -pyrazolin-5-on, in dieser Abhandlung abgekürzt als PDP), und zwar das 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-(2-diäthylaminoäthyl)-amino- Δ^3 -pyrazolin-5-on [4-(2-Diäthylaminoäthyl)-amino-PDP] (I) und das 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-[N-(2-diäthylaminoäthyl)-N-benzyl]-amino- Δ^3 -pyrazolin-5-on [4-(2-Diäthylaminoäthyl)-benzyl-amino-PDP] (II) synthetisiert, um deren Prüfung auf eventuelle Antihistamin- bzw. antirheumatische Wirkung zu ermöglichen.

In Fortsetzung unserer Arbeiten auf dem Gebiet der Pyrazolone¹, deren Zweck es ist, neue Verbindungen zu synthetisieren, deren Konstitution eine Antihistamin- bzw. antirheumatische Wirkung möglich erscheinen läßt², wurde das Antipyridin in 4-Stellung aminiert und dort auf Vorschlag von Doz. Dr. J. Schmid verschiedene basische Substituenten eingeführt. Wir folgten hierbei im wesentlichen der Synthese des Neoantergans und des Pyribenzamins durch Hutterer³, doch ergaben sich hierbei Komplikationen, da die betreffenden Verbindungen keine Feststoffe, sondern hochviskose Öle sind, die sich nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen durch Hochvakuumdestillation reinigen lassen, und sowohl die Ausgangssubstanz, 4-Aminoantipyridin, als auch die End-

¹ A. Müller, K. Kratzl und K. P. Berger, Mh. Chem. 89, 23 (1958). — K. Kratzl und K. P. Berger, Mh. Chem. 89, 83 (1958).

² A. M. Staub und D. Bouvet, C. r. soc. biol., Paris 125, 818 (1937).

³ Ch. P. Hutterer, C. Djerassi, W. L. Bears, R. L. Mayer und C. R. Scholz, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1999 (1946).

produkte gegen Oxydation, Alkalien, höhere Temperatur usw. wesentlich empfindlicher sind als beispielsweise Benzylamin oder 2-Aminopyridin und ihre Derivate.

4-(2-Diäthylaminoäthyl)-amino-PDP (I) wurde durch Kondensation von 2-Diäthylaminoäthylbromid mit 4-Aminoantipyridin dargestellt, 4-(2-Diäthylaminoäthyl)-benzyl-amino-PDP (II) aus voriger Verbindung und Benzylbromid. Die Kondensationen ließen sich nicht in alkalischem Medium durchführen (z. B. alkohol. Natronlauge), da sich das freie 2-Diäthylaminoäthylbromid in höherer Konzentration sofort zu Tetraäthylpiperazinumdibromid dimerisiert⁴ und außerdem 4-Aminoantipyridin durch konzentrierte Alkalien gespalten wird. Andererseits muß aber zur Erzielung einer brauchbaren Ausbeute die entstehende Bromwasserstoffsäure gebunden werden. Folgende Versuchsanordnung erwies sich als die günstigste:

Man läßt 4-Aminoantipyridin und 2-Diäthylaminoäthylbromid-hydrobromid (statt der freien Base) in möglichst konzentrierter absol. alkohol. Lösung auf einander einwirken und setzt die berechnete Menge wasserfreier Pottasche portionenweise zu. Dadurch wird sowohl eine stärker alkalische Reaktion in der Lösung als auch eine zu hohe Konzentration an freiem 2-Diäthylaminoäthylbromid vermieden. Außerdem wendet man zweckmäßigerweise einen Überschuß des Bromides an.

Wenn man in Pyridin als Lösungsmittel arbeitet, erhält man in Form weißer Kristalle vom Schmp. 193 bis 194° das bisher noch nicht beschriebene N-(2-Diäthylaminoäthyl)-pyridiniumbromid-hydrobromid (VI), wie ein Kontrollversuch mit beiden Verbindungen allein bewies.

Als Nebenprodukt dieser Synthese erhielten wir eine Verbindung mit basischen Eigenschaften vom Schmp. 171 bis 172° (Pikrat 182 bis 183°). Sowohl die Analyse der freien Base als auch die des Pikrates wiesen auf ein N,N'-Di-(4-Antipyryl)-1,2-diaminoäthan (IV) hin, doch gab *M. Luft*⁵, von dem die Verbindung bereits dargestellt worden war, teilweise andere Schmelzpunkte an (51° für die Base und 182° für das Pikrat). Wir stellten nun nach dem von *Luft* angegebenen Verfahren (Umsetzung von 4-Aminoantipyridin mit 1,2-Dibromäthan) sowohl N,N'-Di-(4-antipyryl)-1,2-diaminoäthan (IV) als auch N,N'-Di-(4-antipyryl)-piperazin (V) zu Vergleichszwecken dar und trennten die beiden nebeneinander entstehenden Basen durch ihre verschiedene Löslichkeit in Dioxan, doch zeigten die von uns erhaltenen Verbindungen durchwegs andere Schmelzpunkte.

Da das auf diesem Wege dargestellte N,N'-(4-Antipyryl)-1,2-diaminoäthan (IV) den gleichen Schmp. und Mischschmp. wie die von uns bei der Synthese von 4-(2-Diäthylaminoäthyl)-amino-PDP als Nebenprodukt

⁴ *K. H. Meyer* und *H. Hopff*, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 2280 (1921).

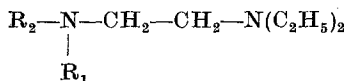
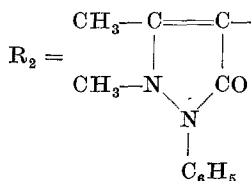
⁵ *M. Luft*, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 4045 (1905).

erhaltene Verbindung hatte, kann ihre Identität als bewiesen gelten. Sie dürfte durch die Reaktion eines Moleküls des intermediär entstehenden 4-(2-Diäthylaminoäthyl)-amino-PDP-hydrobromids mit einem weiteren Molekül 4-Aminoantipyrin unter Abspaltung von Diäthylammoniumbromid entstanden sein.

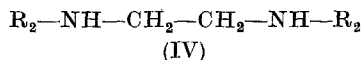
An Derivaten des 4-(2-Diäthylaminoäthyl)-amino-PDP wurden noch das Hydrochlorid und die Benzoylverbindung (III) dargestellt.

4-(2-Diäthylaminoäthyl)-benzyl-amino-PDP (II) läßt sich nur durch Kondensation von 4-(2-Diäthylaminoäthyl)-aminoantipyrin (I) mit Benzylbromid darstellen, bei Umsetzung von 4-Benzylaminoantipyrin mit 2-Diäthylaminoäthylbromid-hydrobromid erhält man entweder die Ausgangsprodukte wieder zurück oder bei Anwendung stärkerer Alkalien (10proz. alkohol. Kalilauge) wiederum nur Tetraäthylpiperaziniumdibromid.

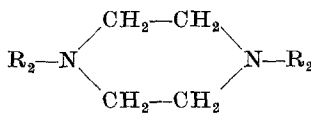
Formeltafel



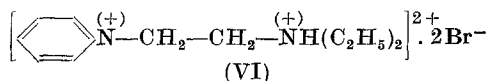
(I—III)

I: $R_1 = \text{H}$ II: $R_1 = \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$ III: $R_1 = \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5$ 

(IV)



(V)



(VI)

Experimenteller Teil

4-(2-Diäthylaminoäthyl)-amino-PDP (I): 102 g (0,5 Mol) 4-Aminoantipyrin und 157 g (0,6 Mol) 2-Diäthylaminoäthylbromid-hydrobromid werden in 250 ml absol. Alkohol unter Rühren 12 Stdn. zum Sieden erhitzt und unter weiterem Rühren und Sieden fünfmal alle 5 Stdn. je 13,8 g K_2CO_3 zugesetzt. Man läßt nun nochmals 12 Stdn. sieden, filtriert die anorganischen Salze ab, engt das Filtrat im Vak. ein und bringt den Rückstand mit 1:1 verdünnter Essigsäure auf $\text{pH} < 5$ (zirka 300 ml). Unumgesetztes 4-Aminoantipyrin wird nun mit einer Lösung von Benzaldehyd in wäbr. Alkohol (2:3:1) gefällt, unter gelegentlichem Rühren noch 10 Min. am Wasserbad erwärmt, abgekühlt und der gebildete Niederschlag von 4-Benzalaminoantipyrin abfiltriert. Man setzt nun noch 50 ml konz. Salzsäure zu, wäscht 4- bis 5mal mit Chloroform, macht alkalisch und nimmt das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Nach Abdestillieren des Äthers bleibt

ein hellbraunes Öl zurück, das im Hochvak. destilliert wird. Nach einer kurzen Vorfraktion gehen bei 90 bis 150°/0,005 mm 38 g eines hellgelben Öles über. Das Destillat wird 3 Tage auf — 5° abgekühlt, wobei 2,2 g N,N'-Di-(4-antipyryl)-1,2-diaminoäthan (IV) vom Schmp. 171 bis 172° abscheiden. Diese Kristalle werden abgetrennt und das Filtrat nochmals einer fraktionierten Hochvakuumdestillation unterworfen. Es destillieren bei 105 bis 110°/0,005 mm 24,3 g (= 16,1% d. Th.) eines gelben, hochviskosen Öls.

$C_{17}H_{26}ON_4$ (MG 302,41). Ber. C 67,51, H 8,67, N 18,53.
Gef. C 67,01, 66,85, H 8,62, 8,64, N 18,39, 18,40.

Hydrochlorid: In die absol. äther. Lösung des Öls wird getrocknete Salzsäure langsam unter Eiskühlung eingeleitet. Schmp. 83° (aus Äther-Alkohol 1:2).

$C_{17}H_{26}ON_4 \cdot 2 HCl$ (MG 375,34).
Ber. C 54,40, H 7,52, Cl 18,89.
Gef. C 54,28, 54,17, H 7,52, 7,53, Cl 18,84, 18,92.

4-(2-Diäthylaminoäthyl)-benzyl-amino-PDP (III): 0,6 g (2 mMol) obiger Base werden unter kräftigem Rühren in 30 ml 2 n Natronlauge suspendiert und bei 0° 3 g Benzoylchlorid in kleinen Portionen während 15 Min. zugesetzt. Man erwärmt noch 1 Std. am Wasserbad, säuert vorsichtig an, wäscht mehrmals mit Chloroform, macht alkalisch, nimmt das ausgeschiedene Öl in Äther auf und verdampft das Lösungsmittel, worauf alsbald ein dicker Kristallbrei anfällt. 0,4 g (= 55% d. Th.) vom Schmp. 57 bis 59° (aus Essigester).

$C_{24}H_{30}O_2N_4$ (MG 406,51). Ber. C 70,90, H 7,44, N 13,78.
Gef. C 71,02, 70,88, H 7,47, 7,64, N 13,86, 13,79.

4-(2-Diäthylaminoäthyl)-benzyl-amino-PDP (II): 15 g (50 mMol) 4-(2-Diäthylaminoäthyl)-amino-PDP werden mit 10,5 g (75 mMol) K_2CO_3 in 100 ml absol. Dioxan zum Sieden erhitzt und unter Rühren 26 g (150 mMol) frisch destilliertes Benzylbromid während zirka 3 Stdn. zugepfropft und weitere 72 Stdn. unter starkem Rühren am Sieden gehalten. Die anorganischen Salze werden abfiltriert, das Filtrat im Vak. eingeengt, mit verd. Salzsäure angesäuert, die saure Lösung mit Chloroform gewaschen und alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene Öl wird in der doppelten Menge Chloroform aufgenommen, die Lösung getrocknet und bei — 5° mit 5 g Acetylchlorid versetzt. Man läßt zuerst 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen, setzt 15 g Pyridin zu, erwärmt noch 1 Std. am Wasserbad auf 40° und schüttelt anschließend unter Kühlung mit 100 ml 20proz. Natronlauge durch. Die organische Phase wird abgehoben, die basischen Verbindungen mit verd. Salzsäure extrahiert, die saure Lösung wiederum mit Chloroform gewaschen, alkalisch gemacht und das ausgeschiedene Öl in möglichst wenig Äther aufgenommen. Aus der ätherischen Lösung scheidet sich beim Abkühlen unter 0° eine harzige Masse ab, die wahrscheinlich aus 4-(2-Diäthylaminoäthyl)-acetyl-amino-PDP besteht, das rein darzustellen uns bisher noch nicht gelungen ist. Nach 3täg. Stehen im Eiskasten wird die äther. Lösung vom Rückstand abgossen, der Äther abgedampft und das zurückbleibende Öl durch zweimalige fraktionierte Hochvakuumdestillation gereinigt. Man erhält 2,1 g (= 11% d. Th.) eines gelbroten Öls vom Sdp. 115 bis 120°/0,005 mm.

$C_{24}H_{32}ON_4$ (MG 392,53). Ber. C 73,43, H 8,22, N 14,27,
Gef. C 72,36, 72,53, H 8,20, 8,05, N 14,18, 14,17.

Hydrochlorid: Darstellung wie beim 4-(2-Diäthylaminoäthyl)-amino-PDP. Schmp. 71° (aus Äther-Alkohol 1 : 2).

$C_{24}H_{32}ON_4 \cdot 2 HCl$ (MG 465,46).

Ber. C 61,92, H 7,36, Cl 15,44.
Gef. C 61,75, 61,94, H 7,58, 7,51, Cl 15,12, 14,95.

N,N'-Di-(4-antipyryl)-1,2-diaminoäthan (IV) und *N,N'*-Di-(4-antipyryl)-piperazin (V): 8 g (40 mMol) 4-Aminoantipyridin werden mit 4 g (20 mMol) 1,2-Dibromäthan und 2,8 g (20 mMol) wasserfreiem K_2CO_3 in 50 ml absol. Alkohol 12 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt, abgekühlt, der gesamte Niederschlag abfiltriert und mit Alkohol und Wasser gewaschen. Der Rückstand wird in der Kälte mit Dioxan digeriert, in dem nur das *N,N'*-Di-(4-antipyryl)-1,2-diaminoäthan löslich ist. Man erhält 4,5 g (= 55% d. Th.) *N,N'*-Di-(4-antipyryl)-1,2-diaminoäthan vom Schmp. 171 bis 172° (aus Wasser) und 2,1 g (= 27% d. Th.) *N,N'*-Di-(4-antipyryl)-piperazin vom Schmp. 278 bis 279° (aus Wasser). — Der Mischschmp. von IV mit dem bei der Synthese von 4-(2-Diäthylaminoäthyl)-amino-PDP erhaltenen Nebenprodukt beträgt ebenfalls 171 bis 172°.

IV: $C_{24}H_{28}O_2N_6$ (MG 432,51).

Ber. C 66,64, H 6,53, N 19,43.
Gef. C 66,76, 66,85, H 6,27, 6,39, N 19,12, 19,27.

V: $C_{26}H_{30}O_2N_6$ (MG 458,55).

Ber. C 68,10, H 6,59, N 18,33.
Gef. C 68,16, 68,22, H 6,71, 6,69, N 18,18, 18,38.

Salze des N,N'-Di-(4-antipyryl)-1,2-diaminoäthans:

Hydrochlorid: Schmp. 201 bis 202° (aus Alkohol).

Oxalat: Schmp. 148 bis 150° (aus Essigester).

Phosphat: Schmp. 161 bis 163° (aus Äther-Alkohol).

Pikrat: Schmp. 183 bis 184° (aus Alkohol).

$C_{24}H_{28}O_2N_6 \cdot 2 C_6H_5O_7N_3$ (MG 890,74).

Ber. C 48,54, H 3,85, N 18,87.
Gef. C 48,87, 48,76, H 3,74, 3,90, N 18,81, 18,64.

Salze des N,N'-Di-(4-antipyryl)-piperazins:

Hydrochlorid: Schmp. 286° (aus Äther-Alkohol).

$C_{26}H_{30}O_2N_6 \cdot 2 HCl$ (MG 531,48). Ber. Cl 13,34. Gef. Cl 12,90, 12,80.

Pikrat: Schmp. 182 bis 183° (aus Alkohol).

$C_{26}H_{30}O_2N_6 \cdot 2 C_6H_5O_7N_3 \cdot H_2O$ (MG 934,79).

Ber. C 48,82, H 4,10, N 17,98.
Gef. C 49,25, 49,35, H 3,95, 4,10, N 17,48, 17,60.

N-(2-Diäthylaminoäthyl)-pyridiniumbromid-hydrobromid (VI): Man löst 0,5 g (2 mMol) 2-Diäthylaminoäthylbromid-hydrobromid in 5 ml Pyridin und erhitzt die Lösung 5 Stdn. zum Sieden, worauf sich beim Abkühlen weiße Kristalle vom Schmp. 193 bis 194° (aus Aceton oder Amylalkohol) abscheiden. Ausbeute 0,5 g (= 75% d. Th.).

$C_{11}H_{19}N_2Br \cdot \frac{1}{2} H_2O \cdot HBr$ (MG 349,12). Ber. C 37,84, H 6,06,
Gef. C 38,07, 38,10, H 6,19, 6,26.

Pikrat: Schmp. 135 bis 136° (aus Alkohol).

Sämtliche Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind korrigiert.

Die Analysen wurden im Mikrochemischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstitutes von Herrn Dr. *W. Padowetz* und Herrn *J. Zak* durchgeführt.

Über die pharmakologische Untersuchung der von uns hergestellten Verbindungen wird an anderer Stelle von Herrn Doz. Dr. *J. Schmid*⁶ berichtet werden.

Auch an dieser Stelle sei besonders den *Österreichischen Heilmittelwerken* gedankt, durch deren Unterstützung diese Arbeit ermöglicht wurde.

Nähere Einzelheiten siehe Dissertation *K. P. Berger*, Universität Wien, 1957.

⁶ Doz. Dr. *J. Schmid*, Wien, XIX., Scheibengasse 13.

Hydroxylammonium-fluorborat $(\text{NH}_3\text{OH})\text{BF}_4$

(Kurze Mitteilung)

Von

A. Engelbrecht und E. Nachbaur

Aus dem Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 22. Januar 1958)

Leitet man in eine absolut wasserfreie, alkohol. Lösung von Hydroxylamin unter Eiskühlung Bortrifluorid bis zur Sättigung ein, so färbt sich die Lösung orange. Auf Zusatz von Benzol scheidet sich ein hellgelbes Öl ab, welches bei Eiskühlung allmählich kristallisiert. Nach Abfiltrieren der farblosen, sehr hygroskopischen Kristalle, Waschen mit Benzol und Trocknen im Vakuumexsikkator geben sie die qualitativen und quantitativen Reaktionen, welche von einem Hydroxylammonium-fluorborat zu erwarten sind. Dieses Salz ist unseres Wissens in der Literatur noch nicht beschrieben, weshalb wir diese mit praktisch quantitativer Ausbeute verlaufende Darstellung hier mitteilen.

Hydroxylammonium-fluorborat ist extrem hygroskopisch und sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther und Benzol. Die auch bei Siedehitze stabile, wäßrige Lösung gibt die zu erwartenden