

## Synthese von substituierten Pyridiniumsalzen

Von

**Richard Neidlein und P. Witerzens<sup>1</sup>**

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität (TH)  
Karlsruhe, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen am 10. Februar 1975)

### *Syntheses of Substituted Pyridinium Salts*

Derivatives of bis-pyridinium salts—new bifunctional pyridinium perchlorates and monofunctional pyridinium-salts derived from sulfonamides and heterocyclic systems—were synthesized by reaction of pyrylium salts with diamines or monoamino-heterocycles.

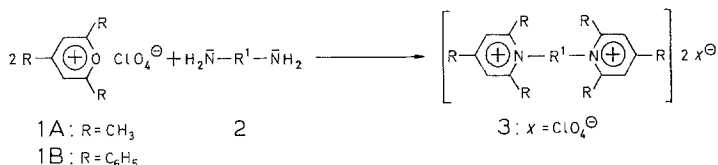
Bis-pyridinium-aldoxime mit aliphatischen Resten als Bindeglied zwischen den Stickstoffatomen sind seit einigen Jahren als Gegenmittel bei Vergiftungen mit organischen Phosphaten und Thiophosphaten, beispielsweise Diäthyläthylmercapto-thiophosphat (Systox) oder Diäthyl-p-nitrophenyl-thiophosphat (Parathion, E 605) bekannt<sup>2, 3</sup>. Diese Bispyridiniumsalze haben sich als weit wirksamer erwiesen als das schon lange bekannte Pyridin-amidoxim-jodmethylat (PAM)<sup>4, 5</sup>. Die Wirkung besteht in einer Reaktivierung der durch Phosphorylierung oder Phosphonylierung gehemmten Acetylcholinesterase, wobei die Oximgruppierung den eigentlich aktiven Teil des Moleküls darstellt.

Die Darstellung solcher Bispyridiniumsalze erfolgt durch direkte Quartärnierung des Pyridinaldoxims mit den entsprechenden Dihaloalkylen. Da Umsetzungen dieser Art meist von Nebenreaktionen begleitet sind — Oximätherbildung, insbesondere bei  $\alpha$ -ständiger Oximgruppe — sollten ähnliche Verbindungen ausgehend von Pyryliumsalzen dargestellt werden können.

Aliphatische Diamine sind ausnahmslos starke Basen, deshalb wurden ausschließlich aromatische Verbindungen eingesetzt, um eventuell Unterschiede hinsichtlich der Reaktivität festzustellen.

*Toma* und *Balaban*<sup>6</sup> hatten verschiedene Anilinderivate mit 2,4,6-

Trimethylpyrylium-perchlorat in die entsprechenden Pyridiniumsalze übergeführt.



- 3 a** R = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**3 b** R = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**3 c** R = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**3 d** R = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-S-S-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**3 e** R = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-N=N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**3 f** R = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**3 g** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**3 h** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**3 i** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-S-S-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**3 k** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-N=N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

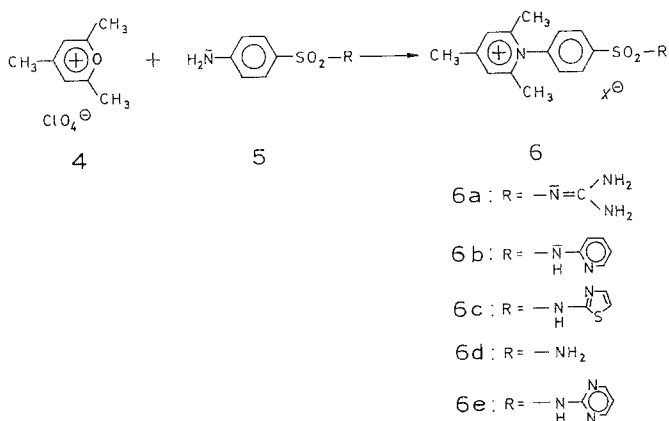
In Fortführung unserer Untersuchungen über Synthesen organischer Kationen werden Pyryliumperchlorate (**1**) mit den entsprechenden Diaminen (**2**) in geeigneten Lösungsmitteln erhitzt; nach dem Abkühlen der Lösung konnten die Bis-pyridiniumsalze (**3**) in guten Ausbeuten isoliert werden. Es läßt sich bei den eingesetzten Diaminverbindungen eine Reihe nach fallender Basisizität aufstellen. Etwa vergleichbar in der Basizität sind Benzidin (**2 c**, **2 h**) ( $pK_a = 5$ )<sup>7</sup>, 4,4'-Diamino-diphenylsulfid (**2 d**, **2 i**) und Diamino-diphenylmethan (**2 b**, **2 g**). Für die letztere Verbindung ist kein  $pK_a$ -Wert bekannt, er dürfte jedoch etwa mit dem von p-Toluidin vergleichbar sein ( $pK_a = 5,03$ )<sup>8</sup>. Die am wenigsten basischen Verbindungen in dieser Reihe sind (mit elektronenziehenden Gruppen) 4,4'-Diaminobenzol und 4,4'-Diaminodiphenylsulfon ( $pK_a = 2,49$ )<sup>9</sup>.

Als bestes Lösungsmittel für die Reaktionen erwies sich Äthanol; die Verbindungen sind meistens weiße, hochschmelzende Substanzen, die Schleimhäute stark reizen und auch auf der Haut Ausschläge hervorrufen; bei manchen Personen wurden Asthmaanfälle erregt. Schnelles Erhitzen führte zu explosionsartigen Zersetzungen.

Interessant dürfte bei diesen Verbindungen die Anordnung der Ringe zueinander sein, d. h. die Frage, ob Pyridinium- und Benzolring in einer Ebene liegen. Aufschluß darüber können NMR-Spektren geben, als Beispiel sollen die Ergebnisse der NMR-Untersuchungen von **3 a** erwähnt werden. Die Verbindung **3 a** zeigt ein Signal bei  $\tau = 7,1$  (6 H) für die  $\gamma$ -Methylprotonen. Das Signal für die  $\alpha$ -Methylprotonen erscheint bei höherem Feld, bei  $\tau = 7,3$  (12 H). Aus der starken Ab-

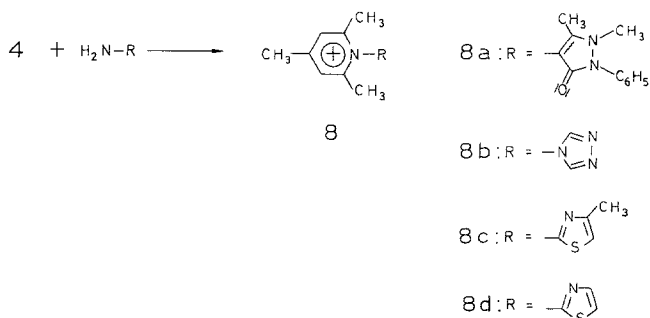
schirmung läßt sich folgern, daß die Methylgruppen in  $\alpha$ -Stellung über und unter der Ebene des Benzolrings liegen müssen, d. h. Pyridinium- und Benzolring dürften senkrecht zueinander stehen.

In Fortführung dieser Untersuchungen wurde auch geprüft, ob entsprechende Sulfonamide (5) mit Pyryliumsalzen zu Pyridiniumsalzen (6) reagieren:



Es wurden fünf charakteristische Derivate gewählt, die  $pK_a$ -Werte aller dieser Substanzen liegen zwischen 2,0 und 2,7<sup>10</sup>. Die Reaktionen wurden in äthanolischer Lösung durchgeführt, die erhaltenen Produkte sind weiße, kristalline, hochschmelzende Derivate, die in hohen Ausbeuten gewonnen werden konnten. Die NMR-Spektren zeigen erwartungsgemäß die bereits bei den Bispyridiniumverbindungen festgestellte Inversion der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Methylsignale.

Darüber hinaus reagieren auch verschiedene aminosubstituierte Heterocyclen (7) mit Pyryliumsalzen unter Bildung entsprechender Pyridiniumsalze (8):



So waren die Reaktanten 1-Phenyl-3-amino-5-pyrazolon (7 a),

4-Amino-4*H*-1,2,4-triazol (**7 b**), 2-Amino-4-methyl-thiazol (**7 c**) und 2-Amino-thiazol (**7 d**) eingesetzt worden, welche mit **4** zu den Salzen von **8 a**—**8 d** reagierten. Erfolglos waren die Umsetzungen mit 5-Amino-tetrazol, das einen relativ niedrigen  $pK_a$ -Wert, 1,82<sup>10</sup>, aufweist.

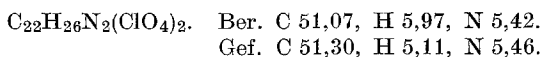
In Analogie zu den Bispyridiniumsalzen **3 a**—**3 k** zeigen die NMR-Spektren der obigen Pyridiniumverbindungen **8 a**—**8 d** erwartungsgemäß die Verschiebung der  $\alpha$ -Methylsignale zu höherem Feld. Dies deutet darauf hin, daß die beiden Heterocyclen senkrecht zueinander stehen. Im Spektrum von **8 a** sind drei Signale bei  $\tau = 6,18, 7,20$  und  $7,48$  mit den relativen Intensitäten 3 : 9 : 3 zu sehen; sie sind zuzuordnen der N—CH<sub>3</sub>-Gruppe, den Methylprotonen des Pyridiniumrings bzw. der Methylgruppe in 3-Stellung des Pyrazolonrings.

Dem Verband der Chemischen Industrie — Fonds der Chemie — danken wir herzlich für die stete Förderung unserer Untersuchungen, der BASF-AG, der Bayer AG und der Farbwerke Hoechst AG für die Bereitstellung von Chemikalien.

### Experimenteller Teil

#### *1,4-Bis-(2,4,5-trimethylpyridinio-)-benzol-diperchlorat (3 a)*

4,4 g (20 mMol) 2,4,6-Trimethylpyrylium-perchlorat (**1 A**) werden in 60 ml Äther aufgeschlämmt; dazu gibt man bei einer Badtemp. von 60 °C eine Lösung von 1 g (10 mMol) p-Phenylendiamin (**2 a**) in Äther. Die Mischung wird 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; dann werden die Kristalle abgesaugt und aus Äthanol oder besser aus Eisessig/Wasser umkristallisiert; weiße Kristalle, Schmp. über 350°; Gesamtausb. 4,7 g (98% d. Th.).



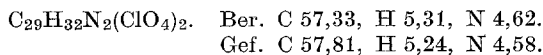
#### *Dipikrat von 3 a*

Das Diperchlorat wird in wäßr. Äthanol gelöst und mit überschüss. Pikrinsäure gefällt; aus Äthanol/Wasser gelbe Kristalle, Schmp. über 350°; ab 290° färbt sich die Substanz dunkel.



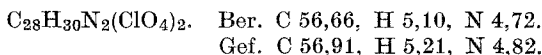
#### *4,4'-Bis-(2,4,6-trimethylpyridinio-)-diphenylmethan-diperchlorat (3 b)*

2,2 g (10 mMol) **1 A** in 30 ml Äther werden mit 0,95 g (5 mMol) 4,4'-Diaminodiphenylmethan (**2 b**) und 40 ml Äther 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, analog **3 a**; aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 277—279°; Gesamtausb. 2,9 g (98% d. Th.).

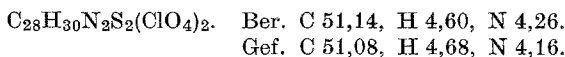


*4,4'-Bis-(2,4,6-trimethylpyridinio-)-biphenyl-diperchlorat (3 c)*

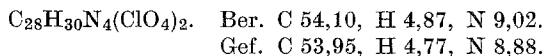
2,2 g (10 mMol) **1 A** und 0,9 g (5 mMol) Benzidin (**2 c**) werden in 50 ml Äther suspendiert und 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach Umkristallisation aus Wasser weiße Kristalle, Schmp. über 350°; Gesamtausb. 2,8 g (97% d. Th.).

*4,4'-Bis-(2,4,6-trimethylpyridinio-)-diphenyl-disulfid-diperchlorat (3 d)*

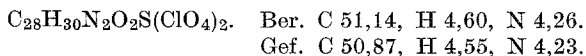
2,2 g (10 mMol) **1 A** und 1,25 g (5 mMol) 4,4'-Diamino-diphenyl-disulfid (**2 d**) werden über Nacht in 50 ml Äthanol erhitzt; weiße Kristalle, aus Äthanol, Schmp. 128—130° (Zers.); Gesamtausb. 2,8 g (84% d. Th.).

*4,4'-Bis-(2,4,6-trimethylpyridinio-)-azobenzol-diperchlorat (3 e)*

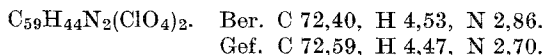
Aus 1,1 g (5 mMol) **1 A** und 0,55 g (2,5 mMol) 4,4'-Diaminoazobenzol (**2 e**), über Nacht in 40 ml Äthanol analog **3 a**; aus Eisessig oder Äthanol gelbbraune Blättchen, Schmp. 320° (Zers.); Gesamtausb. 900 mg (56% d. Th.).

*4,4'-Bis-(2,4,6-trimethylpyridinio-)-diphenylsulfon-diperchlorat (3 f)*

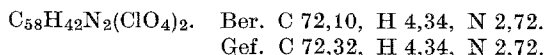
2,2 g (10 mMol) **1 A** und 1,2 g (5 mMol) 4,4'-Diamino-diphenylsulfon (**2 f**) werden 18 Stdn. in 50 ml Äthanol unter Rückfluß erhitzt; weiße Kristalle aus Äthanol, Schmp. 291°; Gesamtausb. 1,1 g (34% d. Th.).

*4,4'-Bis-(2,4,6-triphenylpyridinio-)-diphenylmethan-diperchlorat (3 g)*

2 g (5 mMol) 2,4,6-Triphenyl-pyryliumperchlorat (**1 B**) und 0,5 g (2,5 mMol) 4,4'-Diamino-diphenyl-methan (**2 a**) werden in 40 ml Äthanol gelöst; die Mischung wird rot, dann nach einiger Zeit hellgelb, und es scheiden sich schließlich Kristalle ab. Nach Erhitzen unter Rückfluß über Nacht wird abgesaugt; hellgraue Kristalle (aus Eisessig/Wasser), Schmp. 344 bis 346° (Zers.); Gesamtausb. 2,3 g (93% d. Th.).

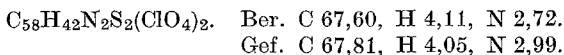
*4,4'-Bis-(2,4,6-triphenylpyridinio-)-biphenyl-diperchlorat (3 h)*

2 g (5 mMol) **1 B** und 0,46 g (2,5 mMol) Benzidin (**2 h**) werden über Nacht in 60 ml Äthanol erhitzt. Nach Umkristallisieren aus Eisessig/Wasser weiße Kristalle, Schmp. über 350°; Gesamtausb. 2,1 g (87% d. Th.).

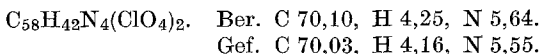


*4,4'-Bis-(2,4,6-triphenylpyridinio-)-diphenyl-disulfid-diperchlorat (3 i)*

2 g (5 mMol) **1 B** werden in 50 ml Methanol suspendiert; dazu tropft man bei Raumtemp. eine Lösung von 0,6 g (2,5 mMol) 4,4'-Diaminodiphenyl-disulfid (**2 i**) in Methanol. Die Mischung färbt sich dunkel, wird noch kurze Zeit erwärmt, und nach dem Abkühlen erhält man dunkelbraune Kristalle. Die Verbindung ist nur schwierig zu reinigen, da sie sich beim Umkristallisieren beträchtlich zersetzt, die Gesamtausbeute an reinem Produkt ist gering; umkristallisiert aus Äthanol oder Eisessig: hellbraune Kristalle, Schmp. 308—310° (Zers.); Gesamtausb. 900 mg (36% d. Th.).

*4,4'-Bis-(2,4,6-triphenylpyridinio-)-azobenzol-diperchlorat (3 k)*

Aus 2 g (5 mMol) **1 B** und 0,55 g (2,5 mMol) 4,4'-Diamino-azobenzol (**2 k**), 20 Stdn. in 50 ml Äthanol, analog **3 a**; aus Eisessig oder Äthanol, rote Kristalle, Schmp. 249—250° (Zers.); Gesamtausb. 2,3 g (98% d. Th.).



Die Schmelzpunkte der Substanzen wurden im Linström-Gerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die IR-Spektren wurden mit dem Spektrophotometer 257 von Perkin-Elmer aufgenommen, die NMR-Spektren mit dem Gerät der Fa. Jeol, Japan, Modell JNM-MH-60 Mark 2 vermessen (60 MHz, TMS als innerer Standard). Die Elementaranalysen wurden mit einem automatisch arbeitenden CHN-Mikroanalysator der Fa. Heraeus, Hanau, im Pharmazeutisch-chemischen Institut, durchgeführt.

### Literatur

- <sup>1</sup> Dissertation 1973, Fakultät für Chemie der Universität (TH) Karlsruhe.
- <sup>2</sup> E. J. Poziomek, B. E. Hackley, Jr., und G. M. Steinberg, *J. Org. Chem.* **23**, 714 (1958).
- <sup>3</sup> E. Profft und G. Krüger, *J. prakt. Chem.* [4] **12**, 86 (1961).
- <sup>4</sup> F. Horbiger, D. G. O'Sullivan und P. W. Sadler, *Nature* **182**, 1498 (1958).
- <sup>5</sup> F. Horbiger und P. W. Sadler, *Nature* **182**, 1672 (1958).
- <sup>6</sup> C. Toma und A. T. Balaban, *Tetrahedron* **22**, 9 (1966).
- <sup>7</sup> Die  $pK_a$ -Werte sind entnommen aus: D. D. Perrin, *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*. London: Butterworths, 1965.
- <sup>8</sup> J. D. Roberts, R. L. Webb und E. A. McEllieth, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 408 (1950).
- <sup>9</sup> P. H. Bell und R. O. Roblin, *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 2905 (1942).
- <sup>10</sup> P. Rochlin, D. B. Murphy und S. Helf, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 1451 (1954).

Korrespondenz und Sonderdrucke:  
 Prof. Dr. R. Neidlein  
 Pharmazeutisch-chemisches Institut  
 Universität Heidelberg  
 Im Neuenheimer Feld 364  
 D-6900 Heidelberg  
 Bundesrepublik Deutschland