

A. Kreutzberger und E. Kreutzberger

Analgetika, 3. Mitt.<sup>1)2)</sup>

## Zur Strukturabwandlung analgetischer Wirkstoffe unter der Einwirkung von s-Triazin

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin  
(Eingegangen am 10. Dezember 1974)

Initiiert durch den elektrophilen Eingriff des s-Triazins (1) in die Aminogruppe des p-Phenetidins (2), erfolgt unter Durchschreiten der Zwischenstufen 3 und 4 Bildung von N,N'-Bis-[4-äthoxyphenyl]-formamidin (5). Analog erfolgt Umsetzung von Anileridin (6) mit 1 unter Bildung von N,N'-Bis-[4-(4'-phenyl-4'-äthoxycarbonyl-piperidyl-(1)-äthyl)-phenyl]-formamidin (7). Der entsprechende elektrophile Eingriff von 1 in die aktive Methylengruppierung des 1,2-Diphenylpyrazolidin-dions-(3,5)(8) führt zur Bildung von 1,2-Diphenyl-4-aminomethylen-pyrazolidin-dion-(3,5) (9).

### Structure Modification of Analgesic Drugs by s-Triazine

Initiated by the electrophilic attack of s-triazine (1) on the amino group of p-phenetidine (2), formation of N,N'-bis-[4-ethoxy-phenyl]formamidine (5) occurs while passing through the intermediary stages 3 and 4. Analogously, formation of N,N'-bis-[4-(4'-phenyl-4'-ethoxycarbonyl-1-piperidyl-ethyl)-phenyl]-formamidine (7) results from the interaction of anileridine (6) with 1. The corresponding electrophilic attack of 1 on the active methylene group of 1,2-diphenylpyrazolidine-3,5-dione (8) leads to formation of 1,2-diphenyl-4-aminomethylene-pyrazolidine-3,5-dione (9).

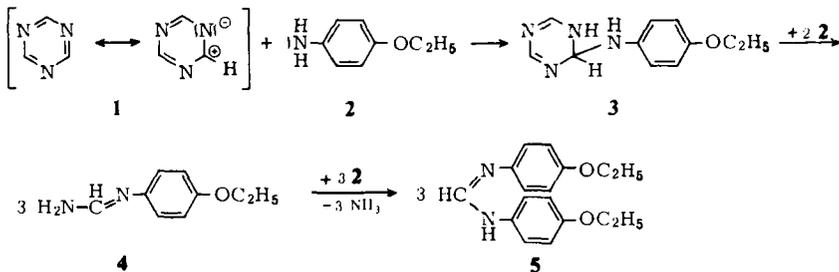
Der durch s-Triazin (1) initiierten Aminomethylierungsreaktion sind sowohl bestimmte NH- als auch CH-aktive Verbindungstypen zugänglich. Der erstgenannte Reaktionstyp hat in jüngerer Zeit in der Synthese von Dehydro-N-Mannich-Basen Ausdruck gefunden<sup>3,4)</sup>. Insbesondere haben durch Erschließung dieses Strukturtyps unter Verwendung von Cyanamid<sup>5)</sup> Wirkstoffe mit phytofungizidem Effekt entwickelt werden können<sup>6)</sup>. Diuretika auf der Basis N-substituierter 2,4-Diamino-s-

1. Mitt. A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Arch. Pharmaz. 307, 836 (1974).
2. Mitt. A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Tetrahedron (London) 31, 93 (1975).
3. A. Kreutzberger und M. U. Uzbek, Angew. Chem. 84, 109 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 144 (1972).
4. A. Kreutzberger, B. Meyer und A. Gürsoy, Chemiker Ztg. 98, 160 (1974).
5. A. Kreutzberger, Tetrahedron (London) 28, 4877 (1972).
6. A. Kreutzberger, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz 80, 255 (1973).

triazine sind das Ergebnis von Cyclisierungsversuchen an Biguaniden mit *s*-Triazin (1)<sup>7)</sup>.

In Anlehnung an diese Befunde war es im Zuge der Übertragung des Aminomethinylierungsprinzips auf Analgetika<sup>1,2)</sup> naheliegend, geeignete Strukturen auf ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber *s*-Triazin (1) zu untersuchen. Dabei wurde gefunden, daß die Umsetzung des auch als einer der Metabolite des Phenacetins<sup>8)</sup> auftretenden *p*-Phenetidins (2) mit *s*-Triazin (1) zu dem sich durch seine Wirksamkeit gegen die Seekrankheit<sup>9)</sup> auszeichnenden *N,N'*-Bis-[4-äthoxy-phenyl]-formamidin (5) führt.

Die Bildung dieser Verbindung ist als Ergebnis eines durch den elektrophilen Eingriff eines positivierten C-Atoms von 1 in die Aminogruppe von 2 gestarteten und zu der Zwischenstufe 3 führenden Vorganges zu betrachten, der sich aufgrund der 3 in 1 vorliegenden gleichwertigen Partialstrukturen noch zweimal wiederholen kann. Das entstandene Aminomethinylierungsprodukt 4 stabilisiert sich in letzter Reaktionsphase durch Umsetzung mit intakter Startkomponente 2 unter Bildung von 5 bei gleichzeitiger Eliminierung von Ammoniak. Der Strukturbeweis für 5 wurde durch Identifizierung mit einer nach anderem Verfahren<sup>9-11)</sup> gewonnenen Substanzprobe 5 geführt.



Nach dem analogen Reaktionsmechanismus verläuft auch die Einwirkung des *s*-Triazins (1) auf das analgetisch im Vergleich zu Pethidin etwa zwei- bis dreimal so stark wirksame Anileridin (6)<sup>12-14)</sup>. Dem entstandenen Reaktionsprodukt ist in Anleh-

7 A. Kreutzberger, Arch. Pharmaz. 308, 148 (1975).

8 K. Irgang, Pharmaz. Ztg. 108, 1757 (1963).

9 C. Goldschmidt, Dtsch. Reichs-Pat. 97103 (1897); C. 1898 II, 523.

10 C. Goldschmidt, Chemiker-Ztg. 22, 1033 (1898).

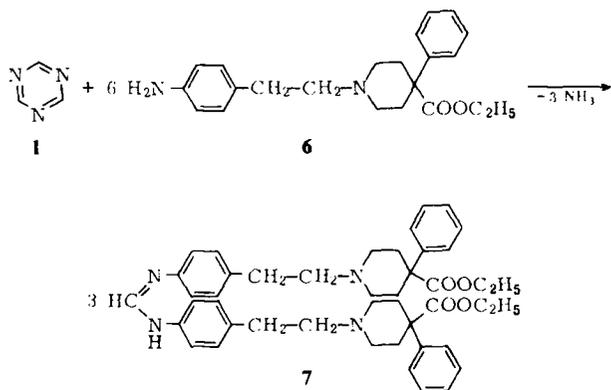
11 M. Ridi, Gazz. chim. ital. 77, 3 (1947).

12 J. Weijlard, P. D. Orahovats, A. P. Sullivan, Jr., G. Purdue, F. K. Heats und K. Pfister, 3rd, J. Amer. chem. Soc. 78, 2342 (1956).

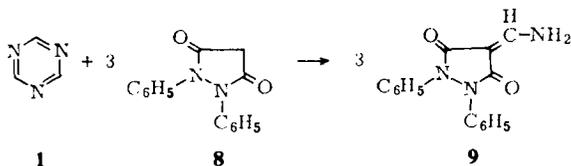
13 B. Elpern, L. N. Gardner und L. Grumbach, J. Amer. chem. Soc. 79, 1951 (1957).

14 L. J. Cass und W. S. Frederik, Current Therap. Res. 5, 81 (1963).

nung an gleichartig durch Umsetzung von **1** mit NH-aktiven Verbindungen<sup>15,16</sup> gebildete Endprodukte die Struktur des N,N'-Bis-[4-(4'-phenyl-4'-äthoxycarbonyl-piperidyl-(1)-äthyl)-phenyl]-formamidins (**7**) zugeordnet worden.



Es hat bereits gezeigt werden können, daß s-Triazin (**1**) auch in CH-aktive Gruppierungen analgetischer Wirkstoffe einzugreifen vermag<sup>1,2</sup>. In Verfolg dieser Reaktionsmöglichkeit ist nunmehr das ebenfalls analgetische Wirksamkeit aufweisende<sup>17</sup> und die Grundlage verschiedener Analgetika, wie Phenylbutazon<sup>18</sup>, Ketazon<sup>19</sup> und Sulfinpyrazon<sup>20</sup>, bildende 1,2-Diphenyl-pyrazolidin-dion-(3,5) (**8**) in den Kreis der vorliegenden Untersuchungen einbezogen worden. Aus der Umsetzung von **1** mit **8** resultierte das 1,2-Diphenyl-4-aminomethylen-pyrazolidin-dion-(3,5) (**9**), dessen Struktur durch Identifizierung mit einer auf anderem Wege<sup>21</sup> erhaltenen Substanzprobe **9** gesichert werden konnte.



15 A. Kreuzberger, B. Meyer und H. Amâl, *Chemiker-Ztg.* 96, 584 (1972).

16 A. Kreuzberger und M. U. Uzbek, *Arch. Pharmaz.* 306, 28 (1973).

17 J. Büchi, J. Ammann, R. Lieberherr und E. Eichenberger, *Helv. chim. Acta* 36, 75 (1953).

18 G. Wilhelm, *Schweiz. med. Wschr.* 80, 936 (1950).

19 O. Sibliková, J. Lavicka, G. Vachek, B. Tesárek, O. Vitulová und M. Cerná, *Arzneimittel-Forsch.* 11, 1106 (1961).

20 J. J. Burns, T. F. Yü, A. Ritterband, J. M. Perel, A. Gutman und B. B. Brodie, *J. Pharmacol. exp. Therapeut.* 119, 418 (1957).

21 M. Ridi, E. Masi und C. Pellerano, *Ann. chimica (Rom)* 53, 1289 (1963).

Mit **9** kann im Essigsäure-Writhing-Test an der Maus bei oraler Applikation einer Dosis von 47 mg/kg die Häufigkeit der Schmerzreaktion um 63 % herabgesetzt werden. Die Prüfung auf hypothermische Wirksamkeit ergab bei intraperitonealer Applikation von **9** in einer Dosierung von 22,5 mg/kg eine Temperatursenkung um 2,5°. Die entzündungshemmende Wirksamkeit ließ sich bei der Ratte am Carrageeninödem demonstrieren. Hier kommt es durch **9** zu einer Verminderung der entzündlichen Schwellung um 43 % bei einer Dosierung von 100 mg/kg.

Während aromatische Aminoverbindungen vom Typ des 2-Amino-phenols leicht Umsetzung mit s-Triazin (**1**) eingehen<sup>22)</sup>, zeigten weitere Versuche an analgetischen Wirkstoffen, daß bei Aminogruppen als Teil einer Carbonsäurefunktion nicht unbedingt auch eine Reaktion mit **1** eintreten muß. So konnte keine Umsetzung von **1** mit dem als Modellschubstanz eingesetzten Benzamid oder den analgetischen Wirkstoffen Salicylamid<sup>23)</sup> und Phenicarbazid<sup>24)</sup> erreicht werden.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

### Beschreibung der Versuche

Schmp.: Linströmgerät (nicht korr.); IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gittergerät Modell 457 (KBr).

#### *N,N'*-Bis-[4-äthoxy-phenyl]-formamidin (**5**)

In eine Suspension von 8,2 g (0,06 Mol) p-Phenetidin (**2**) in 30 ml absol. Äthanol werden 2,4 g (0,03 Mol) **1** eingetragen. Unter Rühren entsteht eine hellgelbe klare Lösung. Nach 3stdg. Erhitzen unter Rückfluß auf dem Wasserbad und anschließendem Abkühlen fällt eine orangefarbene Festsubstanz aus, die nach Stehen über Nacht 12 h über CaCl<sub>2</sub> getrocknet wird. Aus Äthanol gelbliche Prismen vom Schmp. 111–112°. Die Substanz stimmt in allen Eigenschaften mit einer nach anderen Verfahren hergestellten Substanzprobe überein<sup>10,11)</sup>. Ausbeute 5,6 g (65,6 % d. Th.). C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (284,4). Ber.: C 71,80 H 7,09 N 9,85; Gef.: C 72,02 H 7,33 N 9,59.

IR: 3450 (NH-Valenz); 3050, 2950 (=CH-Valenz); 1685 (NH-Deformation); 1600, 1480 (C=C-Valenz); 1510 (C=N-Valenz); 1325 (C-N-Valenz); 1250 (=C-O-Valenz).

#### *N,N'*-Bis-[4-(4'-phenyl-4'-äthoxycarbonyl-piperidyl-(1)-äthyl)-phenyl]-formamidin (**7**)

0,85 g (2 mMol) Anileridin-dihydrochlorid (**6**) werden in 50 ml absol. Äthanol suspendiert. Unter Zugabe von 0,3 g (4 mMol) **1** in 10 ml absol. Äthanol färbt sich bereits bei Raumtemp. das Reaktionsgemisch hellgelb. Durch 3stdg. Erhitzen unter Rückfluß entsteht eine klare Lösung, aus der nach Erkalten und Eiskühlung ein weißer flockiger Niederschlag ausfällt. Nach Absaugen, Abdrücken auf einer Tonplatte, 24stdg. Trocknen über CaCl<sub>2</sub> Umkristallisation aus Äthanol: beigefarbene Plättchen, Schmp. 224–226°. Ausbeute 0,5 g (64,1 % d. Th.). C<sub>45</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 3 HCl (824,3) Ber.: C 65,57, H 6,97, N 6,80; Gef.: C 65,85, H 6,81, N 6,84.

22 A. Kreutzberger, Fortschr. chem. Forsch. 4, 273 (1963).

23 T. H. Lippert und M. Samaha, Arzneimittel-Forsch. 15, 1079 (1965).

24 F. Raffalli, Anesthésie Analgesie, 13, 153 (1956).

IR: 3250 (NH-Valenz); 3005 (CH=CH-Valenz); 2925, 2850 (CH-Valenz); 1735, 1705 (C=O-Valenz); 1620 (C=N-Valenz); 1550, 1530, 1500, 1465 (C=C-Valenz); 1325 (C-N-Valenz).

#### *1,2-Diphenyl-4-aminomethylen-pyrazolidin-dion-(3,5) (9)*

Zu einer Suspension von 15,1 g (0,06 Mol) 1,2-Diphenyl-pyrazolidin-dion-(3,5) (8) in 360 ml absol. Äthanol werden 4,9 g (0,06 Mol) **1** in 40 ml absol. Äthanol hinzugefügt. Nach Zugabe einer katalytischen Menge Piperidin in der Siedehitze wird anschließend 15 min unter Rückfluß erhitzt. Dabei entsteht eine klare rote Lösung, aus der nach Stehen über Nacht und Eiskühlung orangefarbene Nadeln ausfallen, die nach Umkristallisieren aus Äthanol und Trocknen über Silicagel hellgelbe Nadeln liefern. Schmp. 194–195°. Ausbeute 10,6 g (63,3 % d. Th.).

$C_{16}H_{13}N_3O_2$  (279,3) Ber.: C 68,80 H 4,69 N 15,05; Gef.: C 69,02 H 4,71 N 14,92.

IR: 3400, 3300 (NH-Valenz); 1710, 1670 (C=O-Valenz); 1610, 1575 (NH-Deformation); 1500, 1460 (C=C-Valenz); 1310, 1300 (C-N-Valenz).

Anschrift: Prof. Dr. A. Kreutzberger, 1 Berlin 33 (Dahlem), Königin-Luise-Str. 2–4 [Ph 525]

U. Rehse

## Mannichbasen aus $\beta$ -Dicarbonylverbindungen

Aus den Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin  
(Eingegangen am 18. Dezember 1974)

Geeignete  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen lassen sich als CH-acide Komponente unter Mannich-Bedingungen zu 2-Alkyl- bzw. 2-Aryl-3-dialkylaminomethylchromonen **3a–h** und Bis-[2-Alkylchromonyl-(3)]-methanen **2a–c** umsetzen.

### Mannich Bases of $\beta$ -Dicarbonyl Derivatives

2-Alkyl- or 2-aryl-3-dialkylaminomethylchromones **3a–h** and bis-[2-alkylchromonyl-(3)]-methanes **2a–c** are synthesized by Mannich reactions of 1,3-diketones.

Mannichbasen der 2-Alkyl- und 2-Arylchromone waren bisher nicht bekannt. Frühere Versuche<sup>1)</sup>, 2-Methylchromon und andere in 2-Stellung substituierte Chromone als CH-acide Komponente in die Mannich Reaktion einzusetzen, scheiterten. Bei der Verwendung höher siedender Lösungsmittel entstehen Benzopyrano[3,2-c]tetrahydropyridiniumsalze<sup>2)</sup>. Eigene Untersuchungen am Khellin<sup>2,3)</sup> ließen erwarten,

1 P.F. Wiley, J. Amer. chem. Soc. 74, 4326 (1952).

2 F. Eiden und U. Rehse, Chem. Ber. 107, 1057 (1974).

3 U. Rehse, Arch. Pharmaz., 307, 886 (1974).