

Pyridin-Verbindungen aus Etacrynsäure, 2. Mitteilung¹⁾

Klaus Görlitzer^{a)}* und Wolfgang Düwel^{b) 2)}

^{a)} Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig

^{b)} Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 21. April 1991

Ausgehend vom Nicotinsäuremethylester **2** werden das Nicotinamid **4**, die 5-Hydroxymethyl-Verbindung **5** und über fünf Stufen das 5,6-Bis(hydroxymethyl)pyridin **10** hergestellt. Das *N*-Oxid **3** reagiert mit Salpetersäure zum Nitroaromaten **11**.

Pyridine Compounds from Etacrylic Acid, II¹⁾

Starting with the methyl nicotinate **2** the nicotinamide **4**, the 5-hydroxymethyl compound **5** and - in five steps - the 5,6-bis(hydroxymethyl)pyridine **10** are prepared. The *N*-oxide **3** reacts with nitric acid to yield the nitro aromate **11**.

Durch Einbindung der Enon-Gruppe des Diureticums Etacrynsäure (**1**) in Heterocyclen hoffen wir, zur Entwicklung von Uricosurica beizutragen. Bei der Umsetzung von **1** mit β -Aminocrotonsäuremethylester entstand das Pyridin **2** mit einem 2,3-Dichlorphenoxyessigsäure-Substituenten; **2** reagierte mit H₂O₂ zum Pyridin-*N*-Oxid **3**¹⁾.

Hier berichten wir über Versuche zur Abwandlung dieser Pyridin-Verbindungen zu Substanzen, die Nicotinamid und Pyridoxin ähnlich sind.

Durch Ammonolyse des Esters **2** unter milden Bedingungen war das 3-Pyridincarboxamid **4** zugänglich.

Aus Ansätzen zur selektiven Reduktion des Esters **2** mit NaBH₄ konnte erst nach Veresterung der Carbonsäure-Funktion mit Methanol das 3-Pyridinmethanol **5** in geringer Ausbeute isoliert werden. Wurde dagegen **2** zum Dicarbonsäuremethylester **6** umgesetzt, so konnte durch Borhydrid-Reduktion das Diol **7** mit zufriedenstellender Ausbeute dargestellt werden. **7** gab mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) das *N*-Oxid **8**, dessen Behandlung mit Acetanhydrid unter *Boekeleide*-Umlagerung³⁾ und gleichzeitiger Acetylierung der freien Hydroxylfunktionen das Triacetat **9** lieferte. Das durch alkalische Hydrolyse gebildete Triol **10** ähnelt insofern dem Pyridoxin, als es zwei vicinale Hydroxymethyl-Gruppen aufweist.

Die Funktionalisierung des Pyridin-Rings in 4-Position ist uns dagegen nicht gelungen. Die sowohl für eine elektrophile als auch eine nucleophile Substitution essentielle *N*-Oxid-Struktur reicht entweder zur Aktivierung nicht aus, oder sterische Effekte verhindern die Reaktion. Bei der Umsetzung von **3** mit HNO₃/konz. H₂SO₄ bei Raumtemp. blieb die Pyridin-*N*-oxid-Partialstruktur erhalten, und als Produkt resultierte der Nitroaromat **11**.

Wegen der benachbarten Chiralitätsachse sind die Methylene-Protonen der 3'-Ethyl-Gruppe diastereotop und erscheinen als zentriertes Multiplett.

Wir danken der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH, München, für die großzügige Bereitstellung von Etacrynsäure.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben:

Schmp.: Linström-Gerät, nicht korrigiert.- Elementaranalysen: Perkin-Elmer-Elementaranalysator 240 B, Analytische Abteilung des Instituts für

Pharmazie, FU Berlin.- IR: Perkin-Elmer - Spektralphotometer 297.- ¹H-NMR: Bruker WM-250 (250 MHz).- MS: Finnigan-MAT CH-7A, Quelltemp. ca. 170°C, Ionisierungsenergie 70 eV. Den angegebenen Molpeaks liegen die auf das Hauptisotop ³⁵Cl bezogenen Atommassen zugrunde.

[2,3-Dichlor-4-(5-carboxamido-3-ethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)phenoxy]essigsäure (**4**)

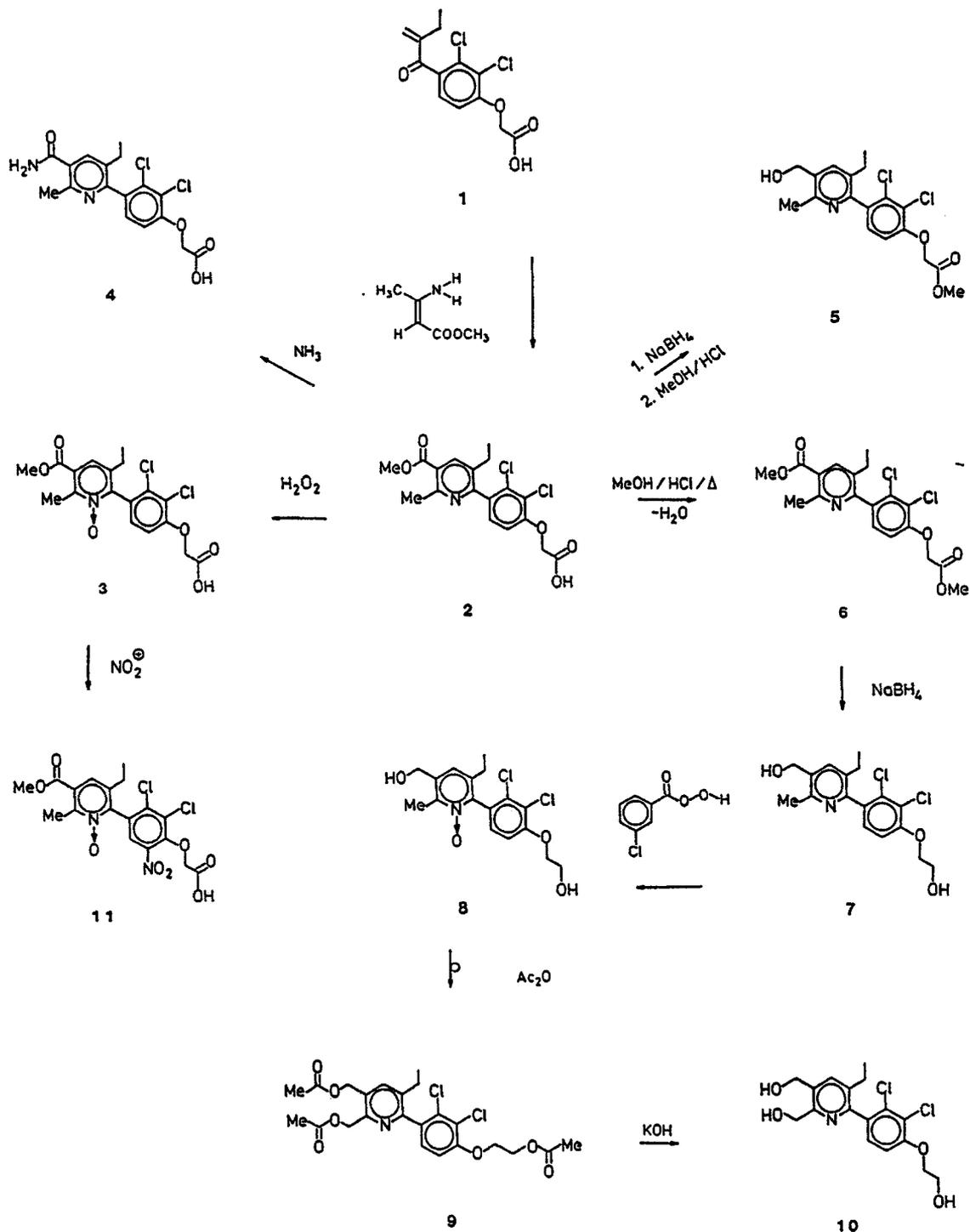
1 mmol **2** wird in 30 ml 25proz. wäbrigem NH₃ unter Eiskühlung gelöst und 2 d bei 4°C aufbewahrt. Anschließend stellt man vorsichtig unter Eiskühlung mit 10proz. H₂SO₄ auf pH 1-3 ein, saugt nach 12 h ab, wäscht mit kaltem Wasser und trocknet über P₂O₅ bei 100°C. Farblose Kristalle, Schmp. 253-255°C (Dioxan), Ausb. 65%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1630 (C=N); 1690 (Amid); 1740 (C=O, Säure); 2650 (OH, br., assoz.); 3250 und 3400 cm⁻¹ (NH₂).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.03 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7.5 Hz), 2.37 (mc, 2H, CH₂-CH₃), 2.52 (s, 3H, C-CH₃), 4.94 (s, 2H, O-CH₂), 7.14 (d, 1H, 6-H, J = 8.5 Hz), 7.26 (d, 1H, 5-H, J = 8.5 Hz), 7.60 (s, 1H, NH₂H), 7.74 (s, 1H, 4'-H), 7.99 (s, 1H, NH₂H).- C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₄ (383.2) Ber. C 53.3 H 4.21 N 7.3 Gef. C 53.3 H 4.38 N 7.1.- Molmasse: 382 (ms).

2,3-Dichlor-4-(3-ethyl-5-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)phenoxy]essigsäuremethylester (**5**)

1 mmol **2** wird in 50 ml trockenem MeOH gelöst, in mehreren kleinen Portionen mit insgesamt 3 g NaBH₄ versetzt und anschließend 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Zusatz von 30 ml H₂O wird mit konz. HCl vorsichtig angesäuert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der farblose Rückstand wird in trockenem MeOH suspendiert und unter Rückfluß 30 min HCl-Gas eingeleitet. Man läßt erkalten, filtriert und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Anschließend setzt man 20 ml H₂O zu, neutralisiert mit 10proz. NaOH und extrahiert mit CHCl₃. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Fast farbloses Pulver, Schmp. 144-148°C, Ausb.: 16%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1595 (C=C, C=N); 1750 (C=O); 3450 cm⁻¹ (OH, br.).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.01 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7.5 Hz), 2.22 (mc, 2H, CH₂-CH₃), 2.38 (s, 3H, C-CH₃), 3.73 (s, 3H, O-CH₃), 4.55 (d, 2H, CH₂-OH, J = 5 Hz), 5.06 (s, 2H, O-CH₂), 5.32 (t, 1H, OH, J = 5 Hz), 7.15 (d, 1H, 6-H, J = 9 Hz), 7.24 (d, 1H, 5-H, J = 9 Hz), 7.69 (s, 1H, 4'-H).- C₁₈H₁₉Cl₂NO₄ (384.3) Molmasse: 383 (ms).

[2,3-Dichlor-4-(3-ethyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-pyridin-2-yl)phenoxy]essigsäuremethylester (**6**)

10 mmol **2** werden in 200 ml trockenem MeOH unter Rückfluß erhitzt und 45 min trockenes HCl-Gas eingeleitet. Es bildet sich zunächst eine



Schema 1

klare Lösung, dann fällt ein farbloser, flockiger Niederschlag aus, den man nach dem Erkalten der Lösung durch Zugabe von 30 ml Wasser vollständig ausfällt. Man saugt ab und wäscht mit Wasser. Farblose Kristalle, Schmp. 133°C (EtOH/ H_2O), Ausb. 82%.- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1590$ (C=C, C=N); 1725 und 1750 cm^{-1} (C=O).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.02 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7.5$ Hz), 2.47 (mc, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.68 (s, 3H, C- CH_3), 3.74 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{COO-CH}_3$), 3.90 (s, 3H, O- CH_3), 5.08 (s, 2H, O- CH_2), 7.20 (d, 1H, 6-H, $J = 8.5$ Hz), 7.32 (d, 1H, 5-H, $J = 8.5$ Hz), 8.17 (s, 1H, 4'-H).- $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ (412.3) Ber. C 55.4 H 4.65 N 3.4 Gef. C 55.3 H 4.63 N 3.3.- Molmasse: 411 (ms).

2-[2,3-Dichlor-4-(3-ethyl-5-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)phenoxy]ethanol (7)

Zu 1 mmol 6 in 10 ml MeOH werden portionsweise 5 g NaBH_4 zugeetzt, anschließend wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillierung des Lösungsmittels i. Vak. wird H_2O (50 ml) hinzugefügt und mit 10proz. HCl neutralisiert. Nach 1 d bei 4°C wird abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 74°C (EtOH/ H_2O), Ausb. 80%.- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1595$ (C=C, C=N), 3400 cm^{-1} (OH, br.).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.00 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7.5$ Hz), 2.30 (mc, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.39 (s, 3H, C- CH_3), 3.79 (s, br., 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$; $+\text{D}_2\text{O}$: t, $J = 5$ Hz), 4.18 (t, 2H, Ar-O- CH_2 , $J = 5$

H_z), 4.56 (s, 2H, Py-CH₂-OH), 4.97 (s, br., 1H, OH), 5.32 (s, br., 1H, OH), 7.25 (s, 2H, 5-H und 6-H), 7.69 (s, 1H, 4'-H).- C₁₇H₁₉Cl₂NO₃ (356.3) Ber. C 57.3 H 5.38 N 3.9 Gef. C 57.2 H 5.38 N 3.9.- Molmasse: 355 (ms).

2-[2,3-Dichlor-4-(3-ethyl-5-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-1-oxid-2-yl)phenoxy]ethanol (8)

1 mmol **7**, gelöst in 10 ml CHCl₃, wird mit 1.5 mmol *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt und 2 d bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 30 ml 10proz. NaHCO₃-Lösung und 1 ml 10proz. NaOH versetzt und 1 h gerührt. Der gummiartige Rückstand wird mit 10proz. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 110°C (Aceton), Ausb. 72%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1285 (N→O); 1595 (C=C, C=N); 3375 cm⁻¹ (OH, br.).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.00 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7.5 Hz), 2.29 (mc, 2H, CH₂-CH₃), 2.31 (s, 3H, C-CH₃), 3.80 (s, br., 2H, CH₂-CH₂-OH; +D₂O: t, J = 5 Hz), 4.20 (t, 2H, Ar-O-CH₂, J = 5 Hz), 4.56 (s, 2H, Py-CH₂-OH), 4.98 (s, br., 1H, OH), 5.52 (s, br., 1H, OH), 7.27 (s, 2H, 5-H und 6-H), 7.35 (s, 1H, 4'-H).- C₁₇H₁₉Cl₂NO₄ + H₂O (390.3) Ber. C 52.3 H 5.42 N 3.6 Gef. C 52.6 H 5.50 N 3.7.- Molmasse: 371 (ms).

2-[2,3-Dichlor-4-[5,6-bis(acetoxymethyl)-3-ethyl-pyridin-2-yl]phenoxy]ethylacetat (9)

1 mmol **8** wird mit 10 ml Acetanhydrid 1 h auf 100°C erhitzt und anschließend auf Eis gegossen. Nach 12 h wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 100°C (EtOH/H₂O), Ausb. 97%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1595 (C=C, C=N); 1735 cm⁻¹ (C=O).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.10 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7.5 Hz), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.47 (mc, 2H, CH₂-CH₃), 4.30 (t, 2H, CH₂-CH₂-OAc, J = 4.5 Hz), 4.50 (t, 2H, Ar-O-CH₂, J = 4.5 Hz), 5.27 (s, 4H, Py-CH₂-O), 6.96 (d, 1H, 6-H, J = 8.5 Hz), 7.17 (d, 1H, 5-H, J = 8.5 Hz), 7.69 (s, 1H, 4'-H).- C₂₃H₂₅Cl₂NO₇ (498.4) Ber. C 55.4 H 5.06 N 2.8 Gef. C 55.5 H 5.11 N 2.9.- Molmasse: 497 (ms).

2-[2,3-Dichlor-4-[5,6-bis(hydroxymethyl)-3-ethyl-pyridin-2-yl]phenoxy]ethanol (10)

1 mmol **9** wird in 10 ml 5proz. ethanolischer KOH 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit 3N-HCl neutralisiert und das Lösungsmittel

i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wird unter Erwärmen in CHCl₃ gelöst und durch SC an Kieselgel (63-200 μ m) gereinigt. Man eluiert zuerst mit CHCl₃, anschließend mit EtOH. Die EtOH-Fraktion wird i. Vak. zur Trockne eingedampft. Farblose Kristalle, Schmp. 63°C (Et₂O), Ausb. 44%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1595 (C=C, C=N); 3415 cm⁻¹ (OH, br.).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.02 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7.5 Hz), 2.42 (mc, 2H, CH₂-CH₃), 3.79 (''q'', 2H, CH₂-CH₂-OH; +D₂O: t, J = 5 Hz), 4.18 (t, 2H, Ar-O-CH₂, J = 5 Hz), 4.56 (d, 2H, Py-CH₂-OH, J = 5 Hz), 4.69 (d, 2H, Py-CH₂-OH, J = 5 Hz), 5.00 (t, 1H, OH, J = 5.5 Hz), 5.09 (t, 1H, OH, J = 5.5 Hz), 5.36 (t, 1H, OH, J = 5.5 Hz), 7.25 (s, 2H, 5-H und 6-H), 7.81 (s, 1H, 4'-H).- C₁₇H₁₉Cl₂NO₄ (372.3) Ber. C 54.9 H 5.14 N 3.8 Gef. C 54.5 H 5.20 N 3.9.- Molmasse: 371 (ms).

[2,3-Dichlor-6-nitro-4-(3-ethyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-pyridin-1-oxid-2-yl)phenoxy]essigsäure (11)

1 mmol **3** wird tropfenweise mit 10 ml Nitriersäure (Herstellung: Zu 10 ml konz. HNO₃ werden unter Eiskühlung langsam 12 ml konz. H₂SO₄ zugetropft, so daß die Temp. + 10°C nicht übersteigt) unter Eiskühlung versetzt, 1 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend auf Eis gegossen. Nach 12 h wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Gelbe Kristalle, Schmp. 193-195°C (EtOH/H₂O), Ausb. 26%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1285 (N→O); 1345; 1530 (NO₂); 1605 (C=C, C=N); 1730 (C=O); 2500 cm⁻¹ (OH, br.).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.04 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7.5 Hz), 2.35 (mc, 2H, CH₂-CH₃), 2.55 (s, 3H, C-CH₃), 3.35 (s, COOH/H₂O, br.), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.87 (s, 2H, OCH₂), 7.74 (s, 1H, 4'-H), 8.18 (s, 1H, 5-H).- C₁₈H₁₆Cl₂N₂O₈ + 1/2 H₂O (468.3) Ber. C 46.2 H 3.66 N 6.0 Gef. C 46.3 H 3.36 N 6.0.- Molmasse: 458 (ms).

Literatur

1. Mitt.: K. Görlitzer und W. Düwel, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 595 (1986).
2. Aus der Dissertation W. Düwel, FU Berlin 1988.
3. a V. Boekelheide und W.J. Linn, J. Am. Chem. Soc. 76, 1286 (1954).
b O.H. Bullitt jr. und J.T. Maynard, J. Am. Chem. Soc. 76, 1370 (1954).
c J.A. Berson und T. Cohen, J. Am. Chem. Soc. 77, 1281 (1955).
[Ph940]