

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 409–413 (1981)

Synthese von 6-(2-Thenoyl)-2,3-dichlorphenoxyessigsäure, dem ortho-Isomer der Tienilsäure

Walter Liebenow und Karl Mannhardt*

Abteilung Chemische Forschung der Heumann Pharma, Heideloffstraße 18–28, D-8500 Nürnberg**)

Eingegangen am 7. Juli 1980

Die Synthese von 6-(2-Thenoyl)-2,3-dichlorphenoxyessigsäure (**3**) wird beschrieben. Die diuretische Aktivität dieser Verbindung wird mit der von Tienilsäure verglichen.

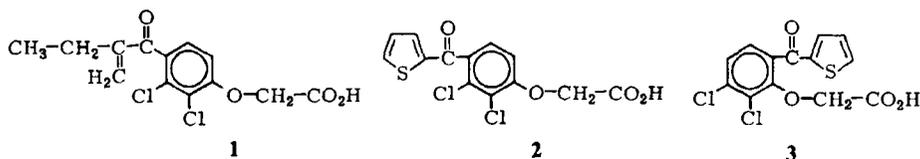
Synthesis of 2,3-Dichloro-6-(2-thenoyl)phenoxyacetic Acid, the Ortho-Isomer of Tienilic Acid

The synthesis of 2,3-dichloro-6-(2-thenoyl)phenoxyacetic acid (**3**) is described. Diuretic activity of **3** is compared with that of the isomeric tienilic acid.

Untersuchungen zur Verringerung unerwünschter Nebenwirkungen bei Quecksilberdiuretika brachten die Erkenntnis, daß die als „Träger“ fungierende Phenoxyessigsäure selbst eine ausgezeichnete Leitstruktur zur Entwicklung weiterer Diuretika darstellt. Der Ersatz des Quecksilbers durch α , β -ungesättigte Acylreste in p-Stellung führte schließlich zur Auffindung der Ethacrynsäure **1**, die ein potentes Salidiuretikum vom „Schleifen“-Typ darstellt.

Als Woltersdorf¹⁾ et al. zeigen konnten, daß die Reaktionsfähigkeit der Ethacrynsäure mit sulfhydrylgruppenhaltigen Verbindungen nur von untergeordneter Bedeutung für die diuretische Wirksamkeit war, öffnete sich der Weg für eine neue Generation von Diuretika.

Thuillier²⁾ et al. gelang es, die aktive „Enon“-Gruppe durch den aromatischen Thiophenring zu ersetzen und somit ein hervorragendes uricosurisches Diuretikum zu synthetisieren, nämlich die Tienilsäure (**2**) (Ticrynafen³⁾.



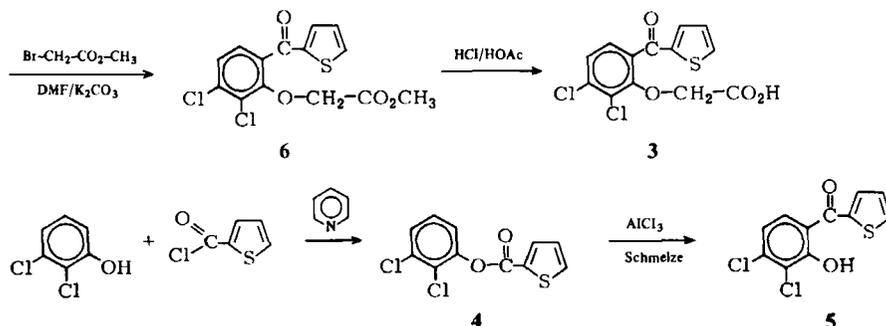
Während bei den beiden Quecksilberdiuretika Merbaphen und Mersalyl das Quecksilberatom einmal in para- und zum anderen in ortho-Stellung zum Oxyessigsäurerest zu finden ist, zeigt die Struktur-Wirkungsbeziehung bei der Ethacrynsäure **1**, daß optimale Wirksamkeit nur dann erreicht werden kann, wenn der Oxyessigsäurerest in para-Stellung

***) Neue Anschrift: Chemische Forschung der Goedecke A.G., Mooswaldallee 1–9, 7800 Freiburg.

Herrn Dr. Vergin danken wir für die Durchführung der pharmakologischen Prüfung.

zur „Enon“-Gruppe steht; befinden sich die Gruppen in ortho-Stellung zueinander, so sind die Verbindungen wirkungslos, in meta-Stellung ist nur eine schwache Wirksamkeit nachzuweisen⁴⁾.

Da wir bisher keine analogen Untersuchungen für die Tienilsäure (**2**) in der Literatur vorfanden, war es für uns interessant, auch das ortho-Isomer **3** der Tienilsäure zu synthetisieren und pharmakologisch zu prüfen. Die Ausgangsmaterialien für die Synthese von **3** sind 2,3-Dichlorphenol und Thiophen-2-carbonsäurechlorid, die unter den Bedingungen einer Schotten-Baumann-Reaktion den Phenolester **4** liefern.



Während die normale Fries-Verschiebung in gängigen Lösungsmitteln, wie Nitrobenzol, stets ein Gemisch aus ortho- und para-Produkt mit hohem para-Anteil ergibt, läßt sich **4** in der Schmelze mit Aluminiumchlorid bei 130–150° in sehr guten Ausbeuten ausschließlich in das ortho-Thenoylphenol **5** umlagern. Die weitere Umsetzung mit Bromessigsäuremethylester liefert den Ester **6**, der durch saure Verseifung unter milden Bedingungen schließlich zur Zielverbindung **3** führt.

3 wurde an der Maus⁵⁾ auf diuretische Wirksamkeit getestet und zeigte im Gegensatz zur hochaktiven Tienilsäure (**2**) in diesem Versuch keine Wirkung.

Für dieses Ergebnis könnte unter anderem ein sterischer Effekt verantwortlich sein. Während die chemische Verschiebung des Säureprotons im NMR beim Ticrynafen **2** stark konzentrationsabhängig ist, läßt sich dieser Effekt bei der ortho-Verbindung **3** nicht nachweisen (Tab. 1). Diese Tatsache spricht für die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen dem Säureproton und der Carbonylfunktion des Thenoylrestes.

Tab. 1: Chemische Verschiebung der Säureprotonen der Verbindungen **2** und **3** bei verschiedenen Konzentrationen im CW-90 MHz⁻¹-HNMR-Spektrum in [D₆] Aceton

	Konzentration (mg/ml)	δ (ppm)
2	100	10,8
	50	8,2
3	100	5,3
	50	5,1

Gestützt wird diese Annahme auch von der deutlichen Verschiebung der Protonen der CH_2 -Gruppe von **3** nach höherem Feld, verglichen mit der Lage der entsprechenden CH_2 -Gruppe von **2**. Weiterhin ist im Vergleich zu **2** eine Verschiebung der Säure- bzw. Keton-Carbonylbanden im IR zu kleineren Wellenzahlen zu beobachten, was zusammen mit der öligen Konsistenz von **3** ebenfalls auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücke schließen läßt (Tab. 2 und 3).

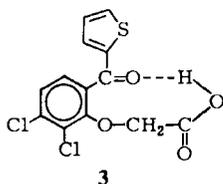
Tab. 2: Chemische Verschiebungen der $-\text{CH}_2$ -Protonen von **2** und **3** im $\text{CW-90 MHz-}^1\text{HNMR-Spektrum}$ in $[\text{D}_6]$ Aceton

	$\delta\text{-CH}_2\text{- (ppm)}$
2	5,00
3	4,67

Tab. 3: Lage der Keton- und Säure-Carbonylbanden der Verbindungen **2** und **3** im IR-Spektrum (KBr)

	$\lambda\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	
	Keton -C=O	Säure -C=O
2	1640	1755
3	1630	1730

Aufgrund obiger Daten läßt sich für **3** folgende Struktur annehmen, wobei sich, wie ein Molekülmodell zeigt, die Carbonylfunktion der Thenoylgruppe und das H-Atom des Säurerestes räumlich sehr nahe kommen.



Dadurch ist die freie Beweglichkeit des Oxyessigsäure- wie des Thenoylrestes gegenüber **2** stark eingeschränkt. Der totale Wirkungsverlust könnte nun damit erklärt werden, daß sich das ortho-Isomer **3** der Tienilsäure nicht mehr an einen entsprechenden Rezeptor anlagern kann.

Experimenteller Teil

Schmp.: Mettler FP 5 (nicht korr.). *Analysen*: Ilse Beetz, Mikroanalytisches Labor, 8640 Kronach. *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 257 und 377. *NMR-Spektren*: Varian EM 390.

Thiophen-2-carbonsäure-(2,3-dichlor)-phenylester (4)

163 g (1 mol) 2,3-Dichlorphenol werden in 400 ml absol. THF gelöst, 158,2 g (2 mol) Pyridin zugegeben und bei Raumtemp. eine Lösung von 147 g (1 mol) Thiophen-2-carbonsäurechlorid in 100 ml THF zugetropft. Anschließend kocht man unter Rühren 1 h unter Rückfluß, läßt erkalten und gießt in eine Mischung aus Eis und Salzsäure ein. Man saugt ab, wäscht mit Wasser neutral und kristallisiert aus Methanol unter Verwendung von Aktivkohle um. Farblose Kristalle vom Schmp. 67–67,5°. Ausb.: 245,6 g (90 % d.Th.). IR (KBr): 3090 (arom. C-H), 2920 (aliph. C-H), 1730 (Ester C=O), 1575 cm⁻¹ (arom. Ring). – ¹HNMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,10–7,53 (m, 3 H arom.), 7,23 (d d, 1 H, Thiophen-4), 7,73 (d d, 1 H, Thiophen-3), 8,05 (d d, 1 H, Thiophen-5).

2,3-Dichlor-6-(2-thenoyl)-phenol (5)

136,5 g (0,5 mol) **4** werden mit 133,5 g (1 mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid innig vermischt und im Rundkolben 8 h auf 130° erhitzt. Nach dem Abkühlen trägt man die erstarrte Masse in eine Mischung aus Eis und Salzsäure ein, extrahiert mit Essigester, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über Natriumsulfat. Nach Abzug des Lösungsmittels kristallisiert man den festen Rückstand aus Methanol um. Farblose Nadeln vom Schmp. 121,5–122,5°. Ausb.: 63,5 g (48 % d.Th.). IR (KBr): 3120 (Thiophen C-H), 3100 (aromat. C-H), 1610 (Keton C=O), 1575 cm⁻¹ (aromat. Ring). – ¹HNMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,10 (d, 1 H, Aromat-6), 7,28 (d d, 1 H, Thiophen-4), 7,78 (d d, 1 H, Thiophen-3), 7,83 (d d, 1 H, Thiophen-5), 7,90 (d, 1 H, Aromat-5), 12,53 (s, 1 H, -OH). – C₁₁H₆Cl₂O₂S (273,1). Ber.: C 48,4 H 2,21 Cl 25,9 O 11,7 S 11,7. Gef.: C 48,3 H 2,31 Cl 25,8 O 11,7 S 11,8.

2,3-Dichlor-6-(2-thenoyl)-phenoxyessigsäure-methylester (6)

20,9 g (0,08 mol) **5** werden in 300 ml wasserfreiem DMF gelöst, 26,3 g (0,2 mol) Kaliumcarbonat zugegeben und die Suspension unter Rühren auf 60° erwärmt. Dann setzt man eine Lösung von 20,9 g (0,14 mol) Bromessigsäuremethylester in 80 ml DMF zu und rührt 3 h bei 60°. Nach dem Abkühlen gießt man in eine Mischung aus Eis und Salzsäure ein, ethert aus, wäscht neutral, trocknet über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der verbleibende halb feste Rückstand wird aus Methanol kristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 76,9–78,1°. Ausb.: 17,0 g (65 % d.Th.). IR (KBr): 3120 (Thiophen C-H), 3090 (aromat. C-H), 2960 und 2920 (aliph. C-H), 1760 (Ester C=O), 1640 (Keton C=O) und 1580 cm⁻¹ (aromat. Ring). – ¹HNMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,73 (s, 3 H, -CH₃), 4,70 (s, 2 H, -CH₂-), 7,15 (d d, 1 H, Thiophen-4), 7,37 (s, 2 H, Aromat-4,5), 7,48 (d d, 1 H, Thiophen-3), 7,78 (d d, 1 H, Thiophen-5). – C₁₄H₁₀Cl₂O₄S (345,2). Ber.: C 48,7 H 2,92 Gef.: C 48,7 H 2,97.

6-(2-Thenoyl)-2,3-dichlorphenoxyessigsäure (3)

3,5 g (0,01 mol) **6** werden in 10 ml Eisessig gelöst, 5 ml 10proz. Salzsäure zugegeben und die Mischung 5 h zum Sieden erhitzt. Anschließend gießt man auf Eis, ethert aus, wäscht neutral, trocknet und reinigt mit Aktivkohle. Nach Abzug des Lösungsmittels i. Hochvak. verbleibt ein farbloses Öl, das bald glasig erstarrt. Ausb.: 2,6 g (79 % d.Th.). IR (KBr): 3500–2500 (Säure -O-H), 3090 (aromat. C-H), 2920 (aliph. C-H), 1730 (Ester C=O), 1630 (Keton C=O), 1575 cm⁻¹ (aromat. Ring). – ¹HNMR (DMSO-d₆) δ (ppm) = 3,80 (s, 1 H, breit, O-H), 4,53 (s, 2 H -CH₂-), 7,27 (d d, 1 H, Thiophen-4), 7,53 (s, 2 H, Aromat-4,5), 7,57 (d d, 1 H, Thiophen-3), 8,18 (d d, 1 H, Thiophen-5). – C₁₃H₈Cl₂O₄S (331,2). Ber.: C 47,2 H 2,44 Cl 21,4 O 19,3 S 9,7 Gef.: C 47,0 H 2,39 Cl 21,4 O 19,4 S 9,6.

Literatur

- 1 S.J. De Solms, O.W. Woltersdorf und E.J. Cragoe, Jr., *J. Med. Chem.* **21**, 437 (1978).
- 2 G. Thuillier, J. Laforest, B. Cariou, P. Bessin, J. Bonnet und J. Thuillier, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **9** 625 (1974).
- 3 Internationaler Freiname („generic name“) für 4-(2-Thenoyl)-2,3-dichlorphenoxyessigsäure (**2**)
- 4 O. W. Woltersdorf, Jr., S. J. De Solms und E. J. Cragoe, Jr., in *Diuretic Agents*, ACS Symposium Series **83**, 192 (1978).
- 5 M.F. Sim und R.H. Hopcroft, *J. Pharm. Pharmacol.* **28**, 609 (1976).

[Ph 294]

 Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 413–419 (1981)
Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, 15. Mitt.¹⁾**Neue Synthese für N-substituierte Tetrahydro-1,3-thiazin-2-thione**Wolfgang Hanefeld* und Erdogan Bercin^{†)}
 Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13
 Eingegangen am 9. Juli 1980

 Ein neuer, für N-Arylverbindungen mit guten Ausbeuten verlaufender Syntheseweg für N-substituierte Tetrahydro-1,3-thiazin-2-thione **5**, bestehend in der Schwefelkohlenstoffspaltung von N,N'-disubstituierten 2-Imino-tetrahydro-1,3-thiazinen **3** zu **5** und Isothiocyanaten **6**, wird vorgestellt.
1,3-Thiazines, XV: New Synthetic Route to N-Substituted Tetrahydro-1,3-thiazine-2-thiones.
 A new synthetic route to N-substituted tetrahydro-1,3-thiazine-2-thiones **5** giving good yields for N-aryl compounds is reported. It consists of carbon disulfide cleavage of N,N'-disubstituted 2-iminotetrahydro-1,3-thiazines **3** which leads to **5** and the isothiocyanates **6**.

 N-substituierte Tetrahydro-1,3-thiazin-2-thione **5** sind bisher nach drei Verfahren dargestellt worden:

- 1.) Durch Alkylierung des unsubstituierten Thiazins **5** zum S-Alkylprodukt, weiterer Alkylierung zum S,N-dialkylierten Salz und folgender S-Desalkylierung. Nur Methyl- und Ethyl-Verbindung, Gesamtausbeute 4–7% d.Th.²⁾
- 2.) Durch Umsetzung substituierter 3-Aminoalkohole mit Alkalilauge und Schwefelkohlenstoff, gültig für N-Alkyl-, Aralkyl- und Arylverbindungen; im Originalpatent³⁾ keine Ausbeuteangaben.
- 3.) Durch Umsetzung von N-monosubstituierten Dithiocarbamaten mit 1,3-Dibrompropan, wobei **5** in mühsam zu trennenden Gemischen mit 2-Imino-1,3-dithianen entsteht und nur N-Alkylverbindungen isoliert werden konnten⁴⁾.

^{†)} Teile der Arbeit sind Bestandteil der geplanten Dissertation E. Bercin.