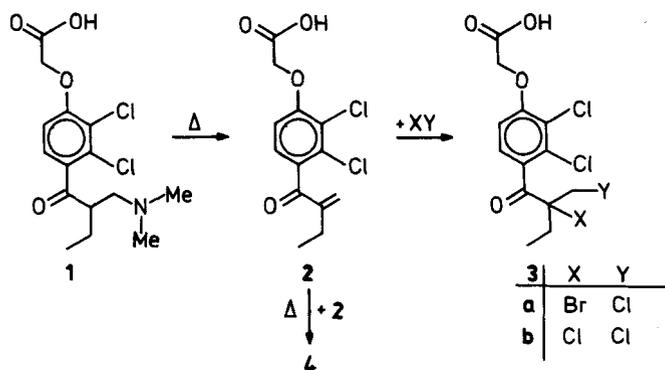


Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 355–358 (1983)

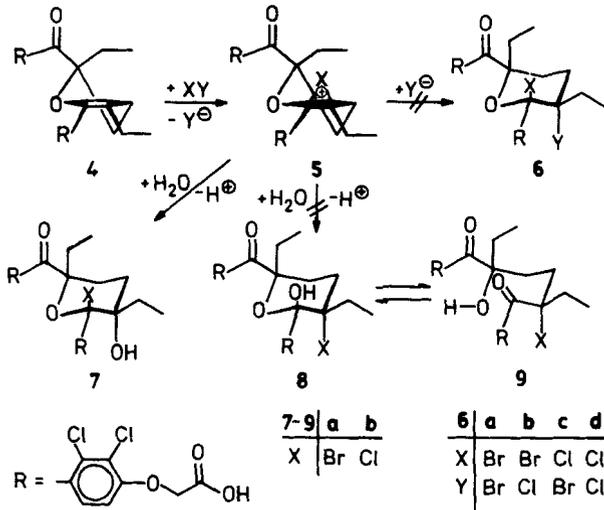
Zur bromometrischen Bestimmung des Etacrynsäure-Dimers<sup>+</sup>)Klaus Görlitzer\*, Gabriele Höbbel<sup>1)</sup> und Rudolf MatuschInstitut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2/4, 1000 Berlin 33  
Eingegangen am 24. März 1982Einwirkung von Bromat/Bromid auf das racem. Dimer der Etacrynsäure in AcOH/HCl ergibt zwei diastereomere Bromhydrine **7a**.**Bromometric Assay of the Dimer of Etacrylic Acid**Treatment of the racemic dimer of etacrylic acid with bromate and bromide in AcOH/HCl yields the diastereomeric bromohydrines **7a**.

Das Diureticum Etacrynsäure (Hydromedin®) (**2**) kann aufgrund der Herstellung durch thermische Eliminierung von Dimethylamin aus der Mannich-Base **1** und nachfolgende *Diels-Alder*-Reaktion das Cycloadditionsprodukt **4** als Verunreinigung enthalten. Bei der bromometrischen Gehaltsbestimmung von Etacrynsäure Ph. Eur. III wird evtl. vorhandenes **4** als reaktiver Vinylether miterfaßt. Während **2** bei der Gehaltsbestimmung BrCl unter Bildung von **3a**<sup>2)</sup> addiert, ist über die Struktur des Reaktionsproduktes aus dimerer Etacrynsäure **4** bisher nichts bekannt.



Für die aus Titrationsansätzen – analog zu **2** – isolierte Substanz paßt aufgrund der Analyse die Summenformel  $C_{26}H_{25}BrCl_4O_9$  (703,2). Im Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektrum wird jedoch nur ein Radikalkation von  $m/z$  604 mit dem für vier Chloratome charakteristischen Isotopenmuster der Ausgangsverbindung **4** registriert. Erst im

+) Herrn Prof. Dr. E. Graf mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.



Feeldesorptions-Massenspektrum wird ein Molpeak bei  $m/z$  700 registriert, der mit der Summenformel im Einklang steht. Demnach scheiden die Halogen- und Interhalogen-Addukte **6a-c** als mögliche Strukturen aus. Vielmehr muß das aus **4** intermediär gebildete Bromonium-Ion **5** mit Wasser zu einem Bromhydrin **7** oder **8** reagiert haben, wobei im Falle von **8** im sauren Reaktionsmedium unter Aufspaltung des cyclischen Halbketals **9** entstehen sollte. Nach den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten ist das Vorliegen von **9** unwahrscheinlich, weil sich die AB-Systeme der aromatischen Protonen signifikant unterscheiden. Der Konstitutionsbeweis zugunsten von **7** ergibt sich indirekt aus dem  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum. In dem für Halbketale wie **8** typischen Bereich von 95–105 ppm ist kein Signal aufzufinden. Gleichzeitig müssen aufgrund der Verdopplung der  $^{13}\text{C}$ -Resonanzen infolge *trans*-bisaxialer Addition vor BrOH an das Dihydropyran-Derivat **4** zwei Diastereomere vorliegen (2*S*, 5*S*, 6*R* (Strukturformel **7**)/2*R*, 5*R*, 6*S* und 2*R*, 5*S*, 6*R*/2*S*, 5*R*, 6*S*).

Versetzt man dimere Etacrynsäure in AcOH mit einer Chlorat-Chlorid-Lösung und säuert mit HCl an, so erhält man das Chlorhydrin **7b**. **2** reagiert unter diesen Bedingungen zu **3b**.

Wir danken der Firma Sharp & Dohme für die großzügige Bereitstellung von Etacrynsäure.

### Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben<sup>2)</sup>.

$^1\text{H-NMR}$ : Bruker WM-250;  $^{13}\text{C-NMR}$ : Jeol FX 100, Varian XL 100 mit Nicolet-Rechner. Elementaranalysen: CH-Gerät nach Dr. F. Salzer, CWH der Firma Labormatic/Wösthoff (Pharmazeutisches Institut der Universität Marburg).

Ph = Phenyl; Bz = Benzoyl; THP = Tetrahydropyranyl;  $\rightleftharpoons$  Zuordnung austauschbar.

2,5-Diethyl-2-(2,3-dichlor-4-carboxymethoxy-benzoyl)-6-(2,3-dichlor-4-carboxymethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyran (**4**)<sup>3</sup>

IR (KBr): 1695 (Keton), 1740 cm<sup>-1</sup> (COOH). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 0.75 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7,3), 0.98 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7,3), 1.5 - 2.4 (m, 8H, C-CH<sub>2</sub>), 3.52 (s, OH/HOD-Mischpeak, br.), 4.84 (s, 2H, Ph O-CH<sub>2</sub>), 4.95 (s, 2H, Bz O-CH<sub>2</sub>), 5.86 (d, 1H, Ph H-5, J = 8,7), 6.86 (d, 1H, Ph H-6, J = 8,7), 7.00 (d, 1H, Bz H-5, J = 8,7), 7.50 (d, 1H, Bz H-6, J = 8,7).

2-(2,3-Dichlor-4-carboxymethoxy-benzoyl)-6-brom-2,5-diethyl-3,4,5,6-tetrahydro-5-hydroxy-6-(2,3-dichlor-4-carboxymethoxy-phenyl)-2H-pyran (**7a**)

Titrationansätze entsprechend Ph. Eur. III<sup>4</sup>) mit 400 mg **4** wurden vor Zugabe von KI bzw. nach erfolgter Titration mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> auf Eis gegossen. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wurde abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 88–91°. Ausb.: 64 % d. Th. - IR(KBr): 1695 (Keton), 1748 (COOH), 3450 cm<sup>-1</sup> (OH). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 0.87 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7,3), 0.95 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7,3), 1.6–2.45 (3 mc, 8H, C-CH<sub>2</sub>), 3.44 (s, COOH/HOD-Mischpeak, br.), 4.93 und 4.94 (s, s, 2H, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 5.49 (s, 1H, OH), 7.09 (d, 1H, Ph H-5, J = 8,8), 7.15 und 7.16 (d, d, 1H, Bz H-5, J = 8,8), 7.39 und 7.40 (d, d, 1H, Ph H-6, J = 8,8), 7.61 (d, 1H, Bz H-6, J = 8,8). - <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 7.87 und 7.99 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> an THP C-2) ⇌ 9.56 und 9.69 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> an THP C-5), 30.76 und 30.95 (THP C-3) ⇌ 32.95 und 32.99 (THP C-4), 31.01 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> an THP C-2) ⇌ 31.43 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> an THP C-5), 65.55 (O-CH<sub>2</sub>), 74.89 (THP C-5), 81.66 und 81.73 (THP C-2), 110.76 (Ph C-5) ⇌ 111.62 (Bz C-5), 121.24 und 121.51 (THP C-6), 126.31 (Ph C-3) ⇌ 126.48 (Bz C-3), 129.40 (Ph C-6) ⇌ 129.73 (Bz C-6), 131.41 (Ph C-1) ⇌ 131.51 (Bz C-1), 132.06 (Ph C-2, Bz C-2), 155.2 (Ph C-4) ⇌ 155.3 (Bz C-4), 169.24 und 169.29 (COOH), 197.94 und 198.06 (Keton). - C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>BrCl<sub>4</sub>O<sub>9</sub> (703.2) Ber.: C 44.4 H 3.58; Gef.: C 44.1 H 3.96 Mol.-Masse 700 (fd-ms).

2-(2,3-Dichlor-4-carboxymethoxy-benzoyl)-6-chlor-2,5-diethyl-3,4,5,6-tetrahydro-5-hydroxy-6-(2,3-dichlor-4-carboxymethoxy-phenyl)-2H-pyran (**7b**)

Herstellung analog **7a** unter Verwendung einer 0,1 N-Chlorid-Chlorat-Lösung. Farblose Kristalle, Schmp. 89–95°. Ausb.: 73 % d. Th. - IR(KBr): 1698 (Keton), 1745 (COOH), 3445 cm<sup>-1</sup> (OH). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7), 0.98 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7), 1.7–2.4 (2 mc, 8H, C-CH<sub>2</sub>), 3.5 (s, COOH/HOD-Mischpeak, br.), 4.94 und 4.95 (s, s, 2H, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 5.51 (s, 1H, OH), 7.11 (d, 1H, Ph H-5, J = 8,6), 7.14 (d, 1H, Bz H-5, J = 8,6), 7.46 (d, 1H, Ph H-6, J = 8,6), 7.47 (d, 1H, Bz H-6, J = 8,6). - C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>5</sub>O<sub>9</sub> (658.7) Ber.: C 47.4 H 3.83; Gef.: C 47.3 H 3.98 Mol.-Masse 656 (fd-ms).

2,3-Dichlor-4-(2-chlor-2-chlormethyl-butyryl)-phenoxyessigsäure (**3b**)

Herstellung analog **3a**<sup>2</sup>) unter Verwendung einer 0,1 N-Chlorid-Chlorat-Lösung und 10 ml konz. HCl. Farblose Kristalle, Schmp. 150–153° (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ausb.: 85 % d. Th. - IR(KBr): 1708 (Keton), 1728 cm<sup>-1</sup> (COOH). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.07 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7,3), 2.23 (mc–quint, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J = 7,3), 3.91 und 4.09 (d, d, 1H, 1H, CH<sub>2</sub>Cl, J = 11,4), 4.72 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.33 (s, 1H, COOH), 6.70 (d, 1H, H-6, J = 8), 7.53 (d, 1H, H-5, J = 8). - C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (374.1) Ber.: C 41.7 H 3.23; Gef.: C 41.7 H 3.21 Mol.-Masse 372 (ei-ms).

## Literatur

- 1 Aus der geplanten Dissertation G. Höbbel, FU Berlin.
- 2 K. Görlitzer und G. Höbbel, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 631 (1979).

- 3a Merck & Co., Inc. (Erf. E.J. Cragoe, Jr. und J.J. Baldwin), Franz. Pat. 1545601 (15.11.1968); C.A. 71, 91305h (1969).  
3b Merck & Co., Inc. (Erf. E.J. Cragoe, Jr.) US-Pat. 3478085 (11.11.1969); C.A. 72, 55015a (1970).  
4 Ph. Eur. Bd. III, S. 160, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt 1978.

[Ph 587]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 358–363 (1983)

Nitramine, 15. Mitt.<sup>1)</sup>

## Zur Benzylierung von Alkylnitraminen

Bernard Unterhalt<sup>\*)+)</sup> und Felix Leiblein

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn  
Eingegangen am 25. März 1982

---

Die ambidenten Natriumsalze von *n*-Propyl-, Isopropyl- und tert. Butylnitramin **3–5** werden mit den Benzylbromiden **6a–d** in unterschiedlichen Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Die Alkylbenzylnitramine **7–9** sind zu isolieren, die *O*-Benzyl-Derivate zerfallen in Diazoalkane und Aldehyde.

### Nitramines, XV: Benzylation of Alkylnitramines

The ambident sodium salts of *n*-propyl-, isopropyl and tert. butylnitramine **3–5** are reacted with the benzyl bromides **6a–d** in various solvents. The alkyl(benzyl)nitramines **7–9** can be isolated, whereas the *O*-benzyl derivatives decompose to diazoalkanes and aldehydes.

---

Vor einiger Zeit setzten wir Methylnitramin-Natrium (**1**) und Ethylnitramin-Natrium (**2**) mit (substituierten) Benzylchloriden um. Im Lösungsmittel Ethanol fanden wir sowohl Benzylalkylnitramine **I** als auch 1-Alkyl-2-benzyloxy-diazen-2-oxide **II** bzw. deren Spaltprodukte (Schema 1)<sup>2)</sup>.

Bei diesen Versuchen fiel uns auf, daß beim Einsatz von Ethylnitramin-Natrium (**2**) anstelle von **1** in einigen Fällen die *O*-Benzylierung zu **II** auf Kosten der *N*-Benzylierung zu **I** zunahm. Außerdem stellten wir fest, daß mit 4-Methoxybenzylchlorid in Ethanol kein Nitramin **I** (R=CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub>) entstand, im Lösungsmittel Acetonitril jedoch immerhin 35% **I** (R=CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub>) gebildet wurden.

---

<sup>\*)</sup> Neue Anschrift: Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Hittorfstr. 58–62, D-4400 Münster