

5-(1-Brom-2-oxo-cycloheptyl)-5-ethyl-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (4a)

2 mmol **2a**, in 50 ml heißem Eisessig gelöst, werden mit 2 mmol Chrom(VI)-oxid versetzt und 20 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird i. Vak. bis fast zur Trockne eingengt und der Rückstand in je 100 ml CHCl_3 und Wasser verteilt. Die CHCl_3 -Phase wird solange mit Wasser gewaschen, bis dies farblos ist. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird i. Vak. eingedampft. Farblose Kristalle, Schmp. 201–202.5° (EtOH/Petrolether). Ausb.: 62 % d. Th. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (345.2) Ber. C 45.2 H 4.96 N 8.1 Gef. C 45.2 H 4.96 N 8.0 Mol.-Masse 344 (ms).

5-(1-Brom-2-oxo-cyclohexyl)-5-ethyl-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (6a)

Aus **5a**²⁾, wie bei **4a** beschrieben. Nach Gießen auf Eis/Wasser farblose Nadelchen, Schmp. 169–172° (Petrolether). Ausb.: 50 % d. Th. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (331.2) Ber. C 43.5 H 4.57 N 8.5 Gef. C 43.0 H 4.54 N 8.3 Mol.-Masse 330 (ms).

5-(1-Brom-2-oxo-cyclohexyl)-1,5-dimethyl-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (6c)

Aus **5c**²⁾, wie bei **4a** beschrieben. Farblose Kristalle, Schmp. 147–149° (EtOH/Petrolether). Ausb.: 82 % d. Th. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (331.2) Ber. C 43.5 H 4.57 N 8.5 Gef. C 43.3 H 4.81 N 8.4 Mol.-Masse 330 (ms).

Literatur

- 1 Aus der geplanten Dissertation K. Thomas, FU Berlin.
- 2 K. Görlitzer und G. Höbbel, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 866 (1983).
- 3 J. Büchi und X. Perlia, Pharm. Acta Helv. 29, 290 (1954).

[Ph 95]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 594–598 (1986)

Pyridin-Verbindungen aus Etacrynsäure**

Klaus Görlitzer^{*)} und Wolfgang Düwel¹⁾

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 28. Mai 1985

Durch Schmelzen von Etacrynsäure mit den Enaminocarbonyl-Verbindungen **2** sind die Pyridine **3** zugänglich, die durch chemische Reaktionen charakterisiert werden.

** Herrn Prof. Dr. H. Oelschläger mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ Neue Anschrift: Prof. Dr. K. Görlitzer, Institut für Pharmazeutische Chemie, Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig

0365-6233/86/0707-0594 \$ 02.50/0

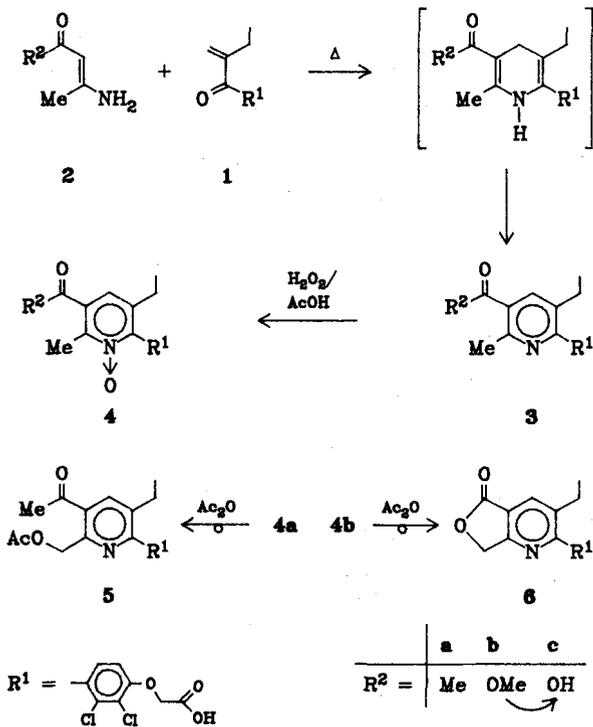
© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986

Pyridine Compounds from Etacrylic Acid

The pyridines **3**, obtained by melting etacrylic acid with the enamincarbonyl compounds **2**, are characterized by chemical reactions.

Für die Wirkung von Etacrynsäure als Diureticum wurde zunächst die Enon-Funktion verantwortlich gemacht. Heute weiß man, daß der therapeutische Effekt der Phenoxyessigsäure-Struktur zuzuschreiben ist. Vielmehr dürfte das α,β -ungesättigte Keton für unerwünschte Nebenwirkungen sorgen. Eine Entschärfung der Enon-Gruppe ist durch deren Einbindung in Hetrocyclen möglich²⁾. In der Tienilsäure, einem Uricosuricum, das kurze Zeit nach der Ausbietetung wegen erheblicher Nebenwirkungen vom Markt genommen wurde, war die C-C-Doppelbindung Bestandteil eines Thiophenrings. Wir haben uns bemüht, die gesamte Enon-Funktion durch Pyridin-Derivate zu ersetzen, die dem Nicotinamid nahestehen.

Durch Zusammenschmelzen von Etacrynsäure (**1**) mit den Enaminocarbonylverbindungen **2** gelang es, ein einheitliches Produkt zu erhalten. Allerdings konnten nicht die intermediär gebildeten 1,4-Dihydropyridine gefaßt, sondern nur deren Dehydrierungsprodukte **3***** isoliert werden. Auch unter Schutzgas waren nur die Pyridin-Derivate **3** zugänglich. Oxidation von **3** mit H_2O_2 ergab die N-Oxide **4**. Die Hydrolyse der Ester **3b** und **4b** führte zu den Dicarbonsäuren **3c** und **4c**. Das N-Oxid **4a** ließ sich nach *Boekelheide*⁴⁾ mit Acetanhydrid zum Acetoxymethylpyridin **5** umlagern. Aus **4b** konnte



unter diesen Bedingungen und anschließende intramolekulare Umesterung das Lacton **6** gewonnen werden. Im Gegensatz dazu führten Umsetzungen von **4** mit *Vilsmeier*-Reagens zu Gemischen von kern- und seitenkettenchlorierten Pyridin-Derivaten.

Tab. 1: Spektroskopische Daten der Verbindungen **3–6**

	250-MHz- ¹ H-NMR ([D ₆]DMSO); δ (ppm)	IR (KBr); $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹)
3a	1.05 (t, 3H, CH ₂ -CH ₃ , J = 7.5), 2.48 (mc, 2H, CH ₂ -CH ₃), 2.57 (s, 3H, C-CH ₃), 2.64 (s, 3H, COCH ₃), 4.41 (s, 2H, OCH ₂), 6.94 (d, H-6, J = 9), 7.21 (d, H-5, J = 9), 8.18 (s, H-4')	1590 (C=C, C=N), 1680 (CO), 3170 (OH)
3b⁺	1.10 (t, 3H, CH ₂ -CH ₃ , J = 7.5), 2.46 (mc, 2H, CH ₂ -CH ₃), 2.83 (s, 3H, C-CH ₃), 3.97 (s, 3H, OCH ₃), 4.64 (s, 2H, OCH ₂), 6.22 (s, 3H, COOH/H ₂ O), 6.85 (d, H-6, J = 8.5), 7.19 (d, H-5, J = 8.5), 8.23 (s, H-4')	1595 (C=C, C=N), 1730 (CO), 3150 (OH)
3c	1.02 (t, 3H, CH ₂ -CH ₃ , J = 7), 2.42 (mc, 2H, CH ₂ -CH ₃), 2.68 (s, 3H, C-CH ₃), 4.94 (s, 2H, OCH ₂), 7.15 (d, H-6, J = 9), 7.30 (d, H-5, J = 9), 8.14 (s, H-4')	1595 (C=C), 1635 (C=N), 1720 (CO), 2600 (OH)
4a	1.03 (t, 3H, CH ₂ -CH ₃ , J = 7.5), 2.32 (mc, 2H, CH ₂ -CH ₃), 2.41 (s, 3H, COCH ₃), 2.66 (s, 3H, C-CH ₃), 4.96 (s, 2H, OCH ₂), 7.17 (d, H-6, J = 9), 7.31 (d, H-5, J = 9), 7.73 (s, H-4')	1305 (N→O), 1595 (C=C, C=N), 1695 (CO), 2500 (OH, br.)
4b	1.01 (t, 3H, CH ₂ -CH ₃ , J = 7.5), 2.31 (mc, 2H, CH ₂ -CH ₃), 2.55 (s, 3H, C-CH ₃), 3.92 (s, 3H, OCH ₃), 4.96 (s, 2H, OCH ₂), 7.18 (d, H-6, J = 9), 7.33 (d, H-5, J = 9), 7.69 (s, H-4')	1285 (N→O), 1600 (C=C, C=N), 1730 (CO), 2500 (OH, br.)
4c	1.01 (t, 3H, CH ₂ -CH ₃ , J = 7.5), 2.30 (mc, 2H, CH ₂ -CH ₃), 2.56 (s, 3H, C-CH ₃), 4.95 (s, 2H, OCH ₂), 7.17 (d, H-6, J = 9), 7.32 (d, H-5, J = 9), 7.67 (s, H-4')	1290 (N→O), 1600 (C=C, C=N), 1720 (CO), 2500 (OH, br.)
5	1.05 (t, 3H, CH ₂ -CH ₃ , J = 7.5), 1.97 (s, 3H, OAc), 2.46 (mc, 2H, CH ₂ -CH ₃), 2.66 (s, 3H, Ac), 4.93 (s, 2H, OCH ₂), 5.26 (s, 2H, CH ₂ OAc), 7.15 (d, H-6, J = 9), 7.29 (d, H-5, J = 9), 8.30 (s, H-4')	1590 (C=C, C=N), 1680 (CO, Ac), 1730 (CO, Säure), 1755 (CO, OAc), 2500 (OH, br.)
6	1.05 (t, 3H, CH ₂ -CH ₃ , J = 7.5), 2.45 (mc, 2H, CH ₂ -CH ₃), 4.82 (s, 2H, OCH ₂ /Lacton), 4.96 (s, 2H, OCH ₂ COOH), 7.18 (d, H-6, J = 9), 7.34 (d, H-5, J = 9), 8.18 (s, H-4')	1595 (C=C, C=N), 1725 (CO, br.), 2500 (OH, br.)

⁺ Die Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums erfolgte in CDCl₃.

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

Experimenteller Teil*[2,3-Dichlor-4-(5-acetyl-3-ethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)phenoxy]-essigsäure (3a)*

1 mmol Etacrynsäure und 5 mmol 2-Amino-2-penten-4-on werden bei 80° geschmolzen und noch 1 h gerührt. Die erkaltete Schmelze wird in Toluol aufgenommen, nach 12 h abgesaugt, aus EtOH umkristallisiert, in 5proz. Essigsäure suspendiert und abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 192–194° (EtOH/H₂O). Ausb.: 33 % d. Th. C₁₈H₁₇Cl₂NO₄ (382.2) Ber. C 56.6 H 4.48 N 3.7 Gef. C 56.3 H 4.49 N 3.5 Mol.-Masse 381 (ms).

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

1 mmol Etacrynsäure und 3 mmol β-Aminocrotonsäuremethylester werden 30 min bei 120° gerührt. Die noch warme Schmelze wird mit 10 ml 3 N-HCl versetzt, 15 min gerührt, abgesaugt, dreimal mit insgesamt 20 ml 3 N-HCl und dann mit Wasser neutral gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 190–192° (EtOH/H₂O). Ausb.: 98 % d. Th. C₁₈H₁₇Cl₂NO₅ · H₂O (416.2) Ber. C 51.9 H 4.60 N 3.4 Gef. C 52.2 H 4.34 N 3.4 Mol.-Masse 397 (ms).

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

1 mmol **3b** werden mit 20 ml konz. Ammoniaklösung versetzt und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von H₂O wird in 10proz. HCl angesäuert und mit Et₂O extrahiert. Fast farblose Kristalle, Schmp. 138–140° (EtOH/H₂O). Ausb.: 35 % d. Th. C₁₇H₁₅Cl₂NO₅ (384.2) Ber. C 53.1 H 3.94 N 3.7 Gef. C 52.8 H 4.19 N 3.3 Mol.-Masse 383 (ms).

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

1 mmol **3a**, in 10 ml AcOH gelöst, wird mit 2 ml 30proz. H₂O₂ versetzt und 2 h bei 80° gerührt. Man gießt auf Eis/Wasser und extrahiert mit CHCl₃. Farblose Kristalle, Schmp. 244–245° (EtOH). Ausb.: 31 % d. Th. C₁₈H₁₇Cl₂NO₅ (398.2) Ber. C 54.3 H 4.30 N 3.5 Gef. C 53.8 H 4.20 N 3.5 Mol.-Masse 397 (ms).

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

Aus **3b**, wie bei **4a** beschrieben. Nach Gießen auf Eis wird abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 217–219° (EtOH). Ausb.: 65 % d. Th. C₁₈H₁₇Cl₂NO₆ (414.2) Ber. C 52.2 H 4.14 N 3.4 Gef. C 52.1 H 4.01 N 3.3 Mol.-Masse 413 (ms).

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

1 mmol **4b** wird mit 20 ml konz. HCl 12 h auf 100° erhitzt und mit 200 ml H₂O verdünnt. Man tropft solange 2 N-NaOH zu, bis sich kein Niederschlag mehr bildet, saugt ab und wäscht neutral. Farblose Kristalle, Schmp. 144° (H₂O). Ausb.: 44 % d. Th. C₁₇H₁₅Cl₂NO₆ · H₂O (418.2) Ber. C 48.8 H 4.09 N 3.3 Gef. C 49.4 H 3.98 N 3.2 Mol.-Masse 399 (ms).

[2,3-Dichlor-4-(5-acetyl-3-ethyl-6-acetoxymethyl-pyridin-2-yl)phenoxy]-essigsäure (5)

1 mmol **4a** wird mit 10 ml Acetanhydrid versetzt und 2 d bei Raumtemp. gerührt. Man gießt auf Eis, saugt nach 12 h ab und wäscht neutral. Farblose Kristalle, Schmp. 191° (EtOH). Ausb.: 66 % d. Th. C₂₀H₁₉Cl₂NO₆ (440.3) Ber. C 54.6 H 4.35 N 3.2 Gef. C 54.8 H 4.27 N 3.2 Mol.-Masse 439 (ms).

[2,3-Dichlor-4-(3-ethyl-5,7-dihydro-5-oxo-furo[3,4-b]pyridin-2-yl)-phenoxy]-essigsäure (6)

Aus **4b**, wie bei **5a** beschrieben. Man extrahiert mit CHCl_3 . Der Rückstand wird in verd. NaOH aufgenommen. Nach Ausschütteln mit CHCl_3 wird die wäßrige Phase mit verd. HCl angesäuert und gekühlt. Nach 2 d wird abgesaugt. Fast farblose Kristalle, Schmp. 147° (EtOH/ H_2O). Ausb.: 41 % d. Th. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_5 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (418.2) Ber. C 48.8 H 4.10 N 3.3 Gef. C 49.0 H 3.81 N 3.3 Mol.-Masse 381 (ms).

Literatur

*** Vergleiche die Reaktion von 2-Amino-2-penten-4-on mit Keton-Mannich-Basen³⁾.

- 1 Aus der geplanten Dissertation W. Düwel, FU Berlin.
- 2 E. J. Cragoe Jr., Diuretic Agents, ACS Symposium Series 83, S. 56 und 190 ff. et loc. cit., Am. Chem. Soc. Washington, D. C. 1978.
- 3 H. J. Roth und R. Trotschütz, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 48 (1977).
- 4a V. Boekelheide und W. J. Linn, J. Am. Chem. Soc. 76, 1286 (1954).
- 4b O. H. Bullitt jr. und J. T. Maynard, J. Am. Chem. Soc. 76, 1370 (1954).
- 4c J. A. Berson und T. Cohen, J. Am. Chem. Soc. 77, 1281 (1955).

[Ph 96]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 598–603 (1986)

Ether Derivatives of 3-Amino-1,2-propanediols, V¹⁰⁾**Syntheses and Pharmacological Activities of 5-(Cycloalkoxymethyl)oxazolidines and N-Substituted Derivatives**

Elena Chalina*, Damian Dantchev, Atanas Georgiev⁺ and Kamelia Mitova

Medical Academy, Faculty of Pharmacy, Dunav 2, 1000 Sofia, Bulgaria

⁺ Chemical and Pharmaceutical Research Institute, Sofia, Bulgaria

Eingegangen am 7. Juni 1985

The 5-(cycloalkoxymethyl)oxazolidines **5a, b** and their N-substituted derivatives **3a-j** were synthesized by reaction of the aminopropanols **4a, b** and **2a-j** with formaldehyde. Some of the compounds were found to have moderate β -blocking activity and **3b** and **3h** were found to have considerable antiarrhythmic activity.

Etherderivate des 3-Amino-1,2-propandiols, 5. Mitt.: Synthese und pharmakologische Aktivität von 5-(Cycloalkoxymethyl)-oxazolidinen und N-substituierten Derivaten

Es wurden die 5-(Cycloalkoxymethyl)-oxazolidine **5a, b** und ihre N-substituierten Derivate **3a-j** durch Umsetzung der Aminopropanole **4a, b** und **2a-j** mit Formaldehyd synthetisiert. Die

0365-6233/86/0707-0598 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986