

Synthese einiger potentiell antiparkinsonischer bzw. antihistaminischer Pyridinderivate*

Von

Karl Pflieger, Walter Fuchs und Matthias Pailer

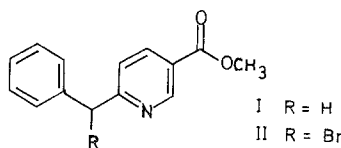
Pharmazeutisch-chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 1. Juni 1977)

The Synthesis of Potential Antiparkinsonic and Antihistaminic Substances

Synthesis of ethers of methyl 6-(α -hydroxybenzyl)-3-pyridinecarboxylates with several amino alcohols, starting from methyl 6-(α -bromobenzyl)-3-pyridinecarboxylate, is reported.

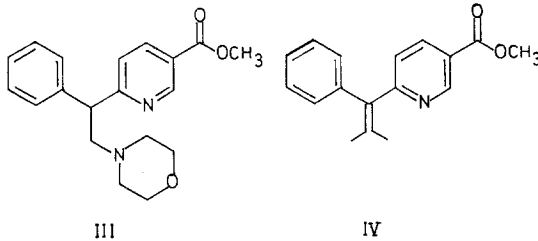
Der von uns durch radikalische Alkylierung von Nicotinsäuremethylester mit Phenylelessigsäure leicht zugänglich gemachte 6-Benzyl-3-pyridinecarbonsäuremethylester (I) bzw. das durch Bromierung mit *NBS* erhältliche Bromid (II)¹, dienen als Ausgangskörper für die Synthese pharmakologisch interessanter Verbindungen.



Im Zuge unserer Arbeiten, die sich vor allem mit der Darstellung potentiell antiparkinsonischer bzw. antihistaminischer Verbindungen befassen, versuchten wir zunächst, mittels einer *Mannich*reaktion mit Formaldehyd eine basische Seitenkette an die aktivierte benzyliche Methylengruppe von I zu kondensieren. Die dabei entstehenden zwei Produkte konnten wir durch präp. Dünnschichtchromatographie auf KG Merck trennen (III, IV).

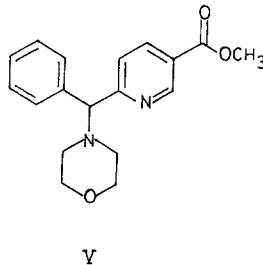
* Herrn Prof. Dr. *Kurt Jentsch* mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

Da unter den gewählten Bedingungen die Aldolreaktion zwischen Formaldehyd und der Methylenkomponente in den Vordergrund tritt, kann man schließen, daß die Nucleophilie von Morpholin und der CH-



aciden Verbindung etwa in der gleichen Größenordnung liegt. Einen weiteren Hinweis auf die relativ große CH-Acidität von I lieferte der Versuch, I unter NH_4 -Acetat-Katalyse mit Paraformaldehyd nach *Knoevenagel* umzusetzen, wobei IV in hoher Ausbeute erhalten werden konnte.

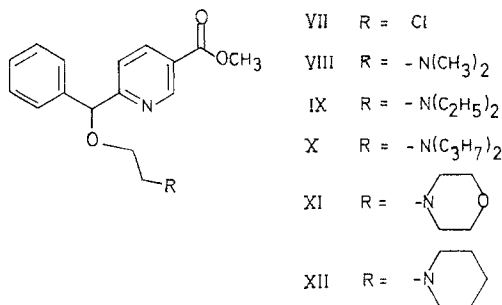
Die Darstellung der Verbindung V erfolgte in guter Ausbeute durch direkte Alkylierung von Morpholin mit II.



Das Hauptaugenmerk unserer Arbeiten galt der Synthese aza-alkohole Benzhydryläther, bei denen, wie in den bereits bekannten und antiparkinsonisch bzw. antihistaminisch wirksamen Verbindungen, die Aminkomponente über einen Sauerstoff und 2 Kohlenstoffatome mit der Methylengruppe von I verknüpft ist. Dazu erwies sich die Reaktivität des Bromides II als besonders vorteilhaft.

Die Umsetzung von II mit den Alkoholaten der entsprechenden Aminoalkohole erwies sich jedoch als nicht zielführend. Auch der Versuch, II direkt mit verschiedenen Aminoalkoholen umzusetzen, ähnlich wie dies von einer Schweizer Arbeitsgruppe² bei der Darstellung basischer Benzhydryläther beschrieben wurde, lieferte mehrere Produkte. Wie ein Vorversuch

gezeigt hatte, liefert II bei 2stündigem Erhitzen in Methanol quantitativ den Methyläther VI. Daher setzen wir II zuerst in ausgezeichneter Ausbeute mit β -Chloräthanol zu Verbindung VII um, die als Ausgangssubstanz für die Synthese der Verbindungen VIII—XII diene.



Die Darstellung der Monohydrochloride der Verbindungen VIII, IX, XI und XII erfolgte durch Versetzen der Basen mit der berechneten Menge 0,1*N*-HCl. Die wäbr. Lösungen wurden im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äther/Aceton umkristallisiert.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Heitzischmikroskop nach *Kofler* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Massenspektren wurden mit einem Varian MAT 111 aufgenommen. Die Protonenresonanzen wurden bei 60 MHz (Varian T 60) unter Verwendung von TMS als inneren Standard vermessen.

6-(2-Morpholino-1-phenyläthyl)-3-pyridincarbonsäuremethylester (III)

In einer Lösung von 227 mg I (1 mMol), 174 mg Morpholin (2 mMol), 1,5 ml CH₃OH und 1,5 ml Eisessig werden 60 mg Paraformaldehyd suspendiert. Anschließend erhitzt man 2 Stdn. unter Rückfluß und dampft das Reaktionsgemisch im Vak. zur Trockene ein. Das verbleibende, gelbe Öl wird in etwa gleichen Vol. H₂O und CHCl₃ aufgenommen und mit konz. NH₃ alkalisiert. Nach dem Abtrennen der org. Phase wird noch einige Male mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Die vereinigten CHCl₃-Auszüge werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vak. eingedampft. Durch präp. Dünnschichtchromatographie erhält man III + IV.

KGF₂₅₄ Merck; Benzol + Äthylacetat, 7 + 3.

III: *R_f* 0,036. Weiße Kristalle aus MeOH/H₂O, Schmp. 74—75 °C, Ausb. 110 mg (33,7%).

C₁₉H₂₂N₂O₃ (326,4).

M_r: 326 (schwach).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9,06 (d) 1 H; 8,03 (dd) 1 H; 7,20 (m) 6 H; 4,33 (t) 1 H; 3,87 (s) 3 H; 3,53 (m) 4 H; 2,63—3,43 (m) 2 H; 2,43 (m) 4 H.

6-(1-Phenylvinyl)-3-pyridincarbonsäuremethylester (IV)

a) Aus dem bei der Darstellung von III beschriebenen Rohprodukt erhält man, wie oben erwähnt, durch präp. DC IV, R_f 0,46. Weiße Kristalle aus MeOH, Schmp. 84—86 °C, Ausb. 150 mg (62,8%).

$C_{15}H_{13}NO_2$ (239,3).

M_r : 239.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 9,23 (d) 1 H; 8,20 (dd) 1 H; 7,38 (m) 6 H; 6,20 (d) 1 H; 5,76 (d) 1 H; 3,90 (s) 3 H.

b) Man suspendiert 227 mg I (1 mMol), 180 mg Paraformaldehyd und 40 mg Ammonacetat in 4 ml Eisessig und erhitzt 80 Min. unter Rückfluß. Nach Abkühlen auf 20 °C verdünnt man mit Wasser, alkalisiert mit konz. NH_3 und schüttelt 3mal mit $CHCl_3$ aus. Die vereinigten $CHCl_3$ -Phasen werden über Na_2SO_4 sicc. getrocknet und im Vak. eingedampft, Ausb. 225 mg (94,1%), Schmp. 84—86 °C.

Nach DC, Mischschmelzpunkt, 1H -NMR und MS identisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt IV.

6-(α -Morpholinobenzyl)-3-pyridincarbonsäuremethylester (V)

306 mg II (1 mMol) werden in 6 ml Morpholin unter Rühren 20 Min. auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20 °C arbeitet man wie bei der Darstellung von IV (nach b) auf. Weiße Kristalle aus Äther/Petroläther (50—75 °C), Schmp. 109—110 °C, Ausb. 285 mg (91,3%).

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312,4).

M_r : 312 (schwach).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 9,03 (d) 1 H; 8,12 (dd) 1 H; 7,05—7,60 (m) 6 H; 4,42 (s) 1 H; 3,90 (s) 3 H; 3,62 (m) 4 H; 2,38 (m) 4 H.

6-(α -Methoxybenzyl)-3-pyridincarbonsäuremethylester (VI)

306 mg II (1 mMol) werden in 15 ml MeOH gelöst und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann entfernt man das Lösungsmittel im Vak., nimmt den Rückstand in etwa gleichen Vol. H_2O und $CHCl_3$ auf und alkalisiert mit konz. NH_3 . Nach dem Abtrennen der org. Phase wird noch einige Male mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die vereinigten $CHCl_3$ -Auszüge werden über Na_2SO_4 sicc. getrocknet und im Vak. eingedampft. Weiße Kristalle (MeOH/ H_2O), Schmp. 80—81 °C, Ausb. 240 mg (93,4%).

$C_{15}H_{15}NO_3$ (257,3).

M_r : 257.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 9,10 (d) 1 H; 8,28 (dd) 1 H; 7,55 (d) 1 H; 7,22 (m) 5 H; 5,40 (s) 1 H; 3,93 (s) 3 H; 3,41 (s) 3 H.

6[α -(2-Chloräthoxy)-benzyl]-3-pyridincarbonsäuremethylester (VII)

306 mg II (1 mMol) werden in 4 ml CH_2Cl-CH_2OH gelöst und 20 Min. unter Rühren auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20 °C arbeitet man wie bei der Darstellung von IV nach b) auf. Weiße Kristalle aus Benzol/Petroläther (50—75 °C), Schmp. 71—72 °C, Ausb. 290 mg (95,1%).

$C_{16}H_{16}ClNO_3$ (305,7).

M_r : 305/307.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 9,10 (d) 1 H; 8,25 (dd) 1 H; 7,62 (d) 1 H; 7,30 (m) 5 H; 5,60 (s) 1 H; 3,93 (s) 3 H; 3,73 (m) 4 H.

6{ α -[2-Dimethylamino]äthoxy]benzyl}-3-pyridincarbonsäuremethylester (VIII)

61 mg VII (0,2 mMol) werden in 3 ml Dioxan gelöst und mit 10 ml Me_2NH in einem Autoklaven (100 ml Arbeitsvolumen) unter Rühren 2 Stdn. bei 120 °C Badtemp. umgesetzt. Nach dem Abkühlen auf 20 °C läßt man die Hauptmenge Me_2NH abdampfen und nimmt das verbleibende Reaktionsgemisch in H_2O und $CHCl_3$ (1 : 1) auf, extrahiert noch einige Male mit $CHCl_3$ und trocknet die vereinigten $CHCl_3$ -Auszüge über Na_2SO_4 sicc. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel im Vak. und gewinnt VIII nach Reinigung durch präp. DC als farbloses Öl.

KGF₂₅₄ Merck; $CHCl_3$ + Methanol + Benzol, 10 + 5 + 2; R_f 0,35, Ausb. 40 mg (63,7%).

$C_{18}H_{22}N_2O_3$ (314,4).

M_r : 314 (schwach).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 9,10 (d) 1 H; 8,33 (dd) 1 H; 7,63 (d) 1 H; 7,35 (m) 5 H; 5,58 (s) 1 H; 3,93 (s) 3 H; 3,65 (t) 2 H; 2,62 (t) 2 H; 2,32 (s) 6 H.

$C_{18}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$: Schmp. = 179—182 °C.

6{ α [2-Diäthylamino]-äthoxy]benzyl}-3-pyridincarbonsäuremethylester (IX)

61 mg VII (0,2 mMol) werden in 3 ml Dioxan mit 10 ml Et_2NH in einem Autoklaven (100 ml Arbeitsvolumen) unter Rühren 13 Stdn. auf 120 °C (Badtemp.) erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20 °C nimmt man das Reaktionsgemisch in H_2O und $CHCl_3$ (1 : 1 V/V) auf. Weitere Aufarbeitung wie bei Darstellung von VIII.

IX: farbloses Öl, R_f 0,38, Ausb. 35 mg (51,2%).

$C_{20}H_{26}N_2O_3$ (342,4).

M_r : 342 (schwach).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 9,06 (d) 1 H; 8,20 (dd) 1 H; 7,60 (d) 1 H; 7,33 (m) 5 H; 5,53 (s) 1 H; 3,90 (s) 3 H; 3,56 (t) 2 H; 2,63 (m) 6 H; 1,06 (t) 6 H.

$C_{20}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$: Schmp. 149—152 °C.

6{ α -[2-Dipropylamino]-äthoxy]benzyl}-3-pyridincarbonsäuremethylester (X)

In einer Lösung von 61 mg VII (0,2 mMol) in 5 ml Dipropylamin werden 100 mg Na_2CO_3 suspendiert. Anschließend erhitzt man 45 Stdn. unter Rückfluß, läßt das Reaktionsgemisch auf 20 °C abkühlen und arbeitet wie bei der Darstellung von IX auf.

X: farbloses Öl, R_f 0,62, Ausb. 45 mg (60,8%).

$C_{22}H_{30}N_2O_3$ (370,5).

M_r : 370 (schwach).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 9,06 (d) 1 H; 8,25 (dd) 1 H; 7,62 (d) 1 H; 7,32 (m) 5 H; 5,55 (s) 1 H; 3,90 (s) 3 H; 3,55 (t) 2 H; 2,73 (t) 2 H; 2,40 (t) 4 H; 1,38 (m) 4 H; 0,80 (t) 6 H.

6{ α -[2-Morpholinoäthoxy]benzyl}-3-pyridincarbonsäuremethylester (XI)

61 mg VII (0,2 mMol) werden in 2 ml Morpholin gelöst und 60 Min. bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf 20 °C arbeitet man wie bei der Darstellung von IX auf.

XI: farbloses Öl, R_f 0,76, Ausb. 45 mg (63,2%).

$C_{20}H_{24}N_2O_4$ (356,4).

M_r : 325 ($M^+ - OCH_3$).

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 9,06$ (d) 1 H; 8,30 (dd) 1 H; 7,65 (d) 1 H; 7,39 (m) 5 H; 5,58 (s) 1 H; 3,93 (s) 3 H; 3,68 (m) 6 H; 2,68 (t) 2 H; 2,50 (m) 4 H.

$C_{20}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$: Schmp. 171—174 °C;

M_r : 356 ($M^+ - HCl$) (schwach).

6[(α -2-Piperidinoäthoxy)-benzyl]-3-pyridincarbonsäuremethylester (XII)

61 mg VII (0,2 mMol) werden in 2 ml Piperidin 60 Min. unter Rückfluß erhitzt und wie bei der Darstellung von IX weiter aufgearbeitet.

XII: farbloses Öl, R_f 0,43, Ausb. 50 mg (70,6%).

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354,4).

M_r : 354 (schwach).

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 9,10$ (d) 1 H; 8,25 (dd) 1 H; 7,62 (d) 1 H; 7,35 (m) 5 H; 5,55 (s) 1 H; 3,93 (s) 3 H; 3,63 (t) 2 H; 2,63 (m) 2 H; 2,40 (m) 4 H; 1,50 (m) 6 H.

$C_{20}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$: Schmp. 164—167 °C.

Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn Dr. G. Hanel und Herrn Ing. H. Begutter.

Literatur

- ¹ K. Pflieger, W. Fuchs und M. Pailer, Mh. Chem. **108**, 459 (1977).
- ² O. E. Schultz, D. Heber und P. Kiessner, Arch. Pharmaz. **309**, 234 (1976).

Korrespondenz und Sonderdrucke:
 Prof. Dr. M. Pailer
 Pharmazeutisch-chemisches Institut
 Universität Wien
 Währinger Straße 10
 A-1090 Wien
 Österreich