



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN



(21) Patentansøgning nr.: 3347/81

(51) Int.Cl.⁴

C 07 D 413/04

(22) Indleveringsdag: 27 jul 1981

C 07 D 417/04

(41) Alm. tilgængelig: 25 feb 1982

C 07 D 227/04

(44) Fremlagt: 05 apr 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 28 jul 1980 US 173206

02 jan 1981 US 222202

23 apr 1981 US 252961

23 apr 1981 US 252962

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; N.Y., US

(72) Opfinder: Rodney Caughren *Schnur; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

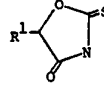
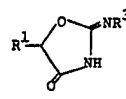
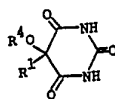
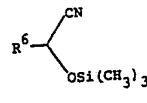
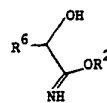
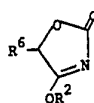
(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5-substituerede oxazolidin-2,4-dioner eller farmaceutisk acceptable salte deraf og carboximidat-forbindelser til anvendelse som udgangsmaterialer ved fremgangsmåden**

den specielle fordel at sænke blodglucose-værdier hos hyperglycæmiske pattedyr, herunder mennesker, til normale værdier uden fare for at frembringe hypoglycæmi.

En række mellemprodukter ved fremstillingen af forbindelserne I har formlerne:

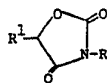
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:



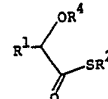
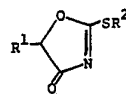
3347-81

Racemiske eller optisk aktive 5-substituerede oxazolidin-2,4-dioner eller 3-acylforbindelser deraf med formlen:



(I)

hvor R er H, alkanoyl, benzoyl, alkoxy-carbonyl, alkylcarbamoyl eller dialkylcarbamoyl, og R¹ er udvalgt blandt en lang række eventuelt substituerede heterocycliske grupper omfattende: furyl, thienyl, chromanyl, 2,3-dihydrobenzo[b]furan, pyridyl, quinolyl, pyrrolyl, indolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl og isoxazolyl, eller salte deraf fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne I har hypoglycæmisk aktivitet og har



hvor R² er alkyl, R³ er H, alkyl eller phenyl, R⁴ er H, alkanoyl eller benzoyl, og R⁶ svarer til visse af R¹-grupperne.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 5-substituerede oxazolidin-2,4-dioner med den i krav 1's indledning angivne almene formel (I) eller farmaceutisk acceptable salte deraf, hvilke forbindelser er nyttige som hypoglycæmiske midler. Opfindelsen angår endvidere hidtil ukendte carboximidatforbindelser til anvendelse som udgangsmaterialer ved fremgangsmåden.

Trods den tidlige opdagelse af insulin og dettes påfølgende vidt udbredte anvendelse til behandling af diabetes og til trods for den senere opdagelse og anvendelse af sulfonylurinstoffer (f.eks. chlorpropamid, tolbutamid, acetohexamid, tolazamid) samt biguanidinerne (f.eks. phenformin) som orale hypoglycæmiske midler, er behandlingen af diabetes stadig væk absolut ikke tilfredsstillende. Anvendelsen af insulin, som er nødvendig i en meget høj procentandel af diabetespatienter, hvor de tilgængelige, syntetiske, hypoglycæmiske midler ikke er effektive, kræver anvendelse daglig af flere injektioner, som sædvanligvis foretages af patienten selv. Fastlæggelsen af den korrekte dosering af insulin kræver hyppige bedømmelser af sukkerindholdet i urin eller i blod. Indgift af en for stor dosis insulin forårsager hypoglykæmi, med virkninger, der strækker sig fra ikke alvorlige unormaliteter i blodsukkerindhold til coma eller endog til døden. Man foretrækker et syntetisk, hypoglycæmisk middel frem for insulin, når det er effektivt, idet det er mere bekvemt at indgive og mindre tilbøjeligt til at forårsage alvorlige hypoglycæmiske reaktioner. De klinisk tilgængelige hypoglycæmiske midler er imidlertid beklageligvis ledsaget af andre toksiske manifestationer, som begrænser anvendelsen deraf. Når et af disse midler svigter i et bestemt tilfælde, kan imidlertid et andet lykkes. Det fortsatte behov for hypoglycæmiske midler, som kan være mindre toksiske,

eller som kan lykkes, hvor andre svigter, er således klart påvist.

Ud over de ovenfor omtalte hypoglycæmiske midler har man omtalt et stort udvalg af andre forbindelser, som

5 skulle besidde denne type aktivitet, således som det for nylig er omtalt af Blank [Burger's Medicinal Chemistry, Fourth Edition, Part II, John Wiley and Sons, N.Y. (1979), pp. 1057-1080]. De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede oxazolidin-2,4-dioner er hidtil

10 ukendte forbindelser. Dette på trods af at oxazolidin-2,4-dioner er velkendte som en bestemt type forbindelser (for en omfattende oversigt, se Clark-Lewis, Chem. Rev. 58, pp. 63-99 (1958)). Blandt de i denne gruppe kendte forbindelser er 5-phenyloxazolidin-2,4-dion, der dels

15 rapporteres som et syntesemellemprodukt ved fremstillingen af visse β -lactam-antibiotika (Sheehan, U.S.A. patentskrift nr. 2 721 197), som et anti-depressionsmiddel (Plotnikoff, US patentskrift nr. 3 699 299) og som et anti-krampemiddel [Brink and Freeman, J. Neuro.

20 Chem. 19 (7), pp. 1783-1788 (1972)]; endvidere et antal 5-phenyloxazolidin-2,4-dioner, der er substitueret på phenylringen, f.eks. 5-(4-methoxyphenyl)oxazolidin-2,4-dion [King and Clark-Lewis, J. Chem. Soc., pp. 3077-3079 (1961)], 5-(4-chlorphenyl)oxazolidin-2,4-dion [Najer

25 et al., Bull. soc. chim. France, pp. 1226-1230 (1961)], 5-(4-methylphenyl)oxazolidin-2,4-dion (DE patentskrift nr. 108 026); samt 5-(2-pyrrolyl)oxazolidin-2,4-dion [Ciamacian and Silber, Gazz. chim. ital. 16, 357 (1886); Ber. 19, 1708-1714 (1886)]. Den sidstnævnte forbindelse,

30 som ikke har nogen hidtil kendt anvendelse, udviser kun relativt svag hypoglycæmisk aktivitet.

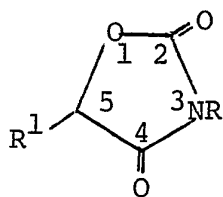
Man har omtalt oxazolidin-2,4-dioner og substitueret oxazolidin-2,4-dioner (især 5-methyl- og 5,5-dimethyl-

derivaterne) som syreandele, som er egnede til dannelsen af syreadditionssalte med de hypoglycæmisk virkende, basiske biguanider (Shapiro og Freedman, US patentskrift nr. 2 961 377). Man har her fastlagt, at hverken selve
 5 oxazolidin-2,4-dion eller 5,5-dimethyloxazolidin-2,4-dion besidder den hypoglycæmiske aktivitet, som er knyttet til de omhandlede forbindelser.

Man har for nylig omtalt en gruppe spiro-oxazolidin-2,4-dion-derivater, der er aldose-reduktase-inhibitorer,
 10 og som således finder anvendelse ved behandlingen af visse komplikationer i forbindelse med diabetes (Schnur, US patentskrift nr. 4 200 642).

En fremgangsmåde til syntese af 3-aryloxazolidin-2,4-dioner (hvor i arylgruppen indeholder 6 til 12 carbonatomer
 15 og er usubstitueret eller substitueret med et eller flere halogenatomer, methyl eller methoxy) er genstand for et andet nyligt US patentskrift (Scholz, US 4 220 787). Anvendeligheden af disse forbindelser er ikke anført.

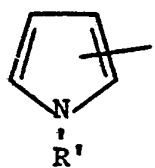
Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles forbindelser med formlen
 20



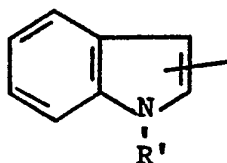
(I)

hvor i R^1 betyder:

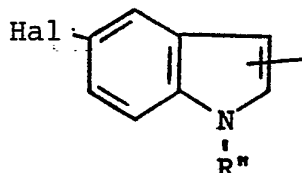
(i)



,



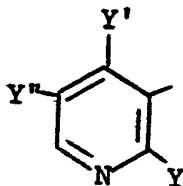
eller



hvor R' betyder (C_1-C_4) alkyl eller phenyl, R'' betyder hydrogen, (C_1-C_4) alkyl eller phenyl, og Hal betyder halogen (fluor, chlor, brom eller iod); inkluderet i disse formler er 2- eller 3-pyrrolyl- og indolylderiva-

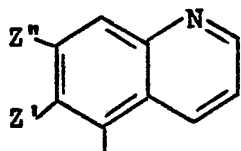
5

(ii)

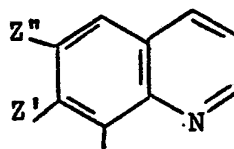


hvor Y betyder hydrogen eller (C_1-C_3) alkoxy, Y' betyder hydrogen eller (C_1-C_3) alkyl, og Y'' betyder hydrogen eller halogen,

(iii)



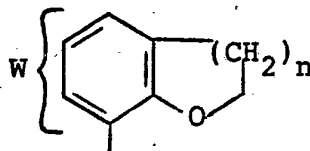
eller



hvor Z' betyder hydrogen, halogen eller (C_1-C_3) alkoxy, og Z'' betyder hydrogen eller halogen,

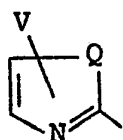
10

(iv)

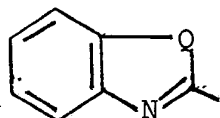


hvor W betyder hydrogen eller halogen, og n har værdien 1 eller 2; idet disse formler indbefatter 6- eller 7-halogen-8-chromanyl- eller 5- eller 6-halogen-7-benzofuranylderivater,

(v)

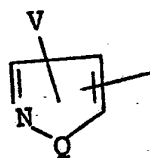


eller



5 hvor Q betyder svovl eller oxygen, og V betyder hydrogen eller (C_1-C_3) alkyl,

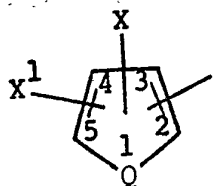
(vi)



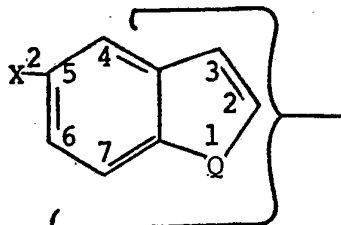
hvor Q betyder svovl eller oxygen og hvor V betyder hydrogen eller (C_1-C_3) alkyl, idet disse formler også inkluderer 3-, 4- og 5-isothiazolyl- og isoxazolyl-derivater, eller

10

(vii)

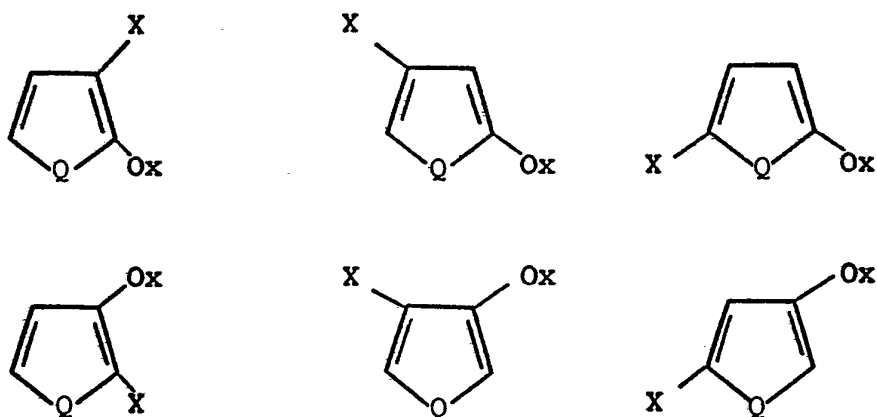


eller

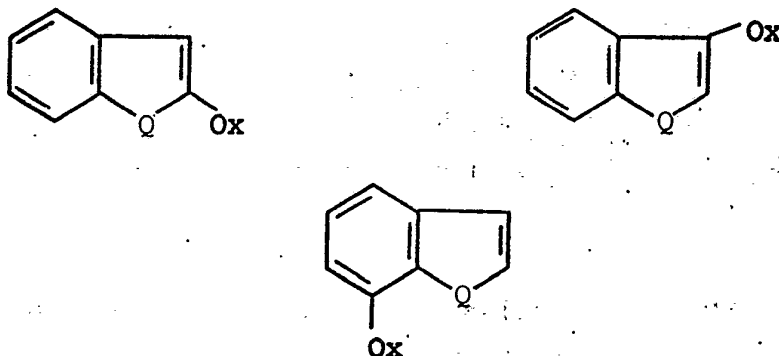


hvor Q betyder svovl eller oxygen, X betyder hydrogen, halogen, methyl, phenyl, benzoyl eller (C_1-C_3) alkoxy, X^1 betyder hydrogen eller methyl, og X^2 betyder hydrogen

- 5 eller halogen; den første formel skal, når X^1 betyder hydrogen, forstås at omfatte hele registeret af 5-(2-furyl)-, 5-(3-furyl)-, 5-(2-thienyl)- og 5-(3-thienyl)-derivater af oxazolidin-2,4-dion, hvori substituenten betegnet X kan være knyttet til en hvilken som helst ledig carbonposition i furan/thiophen-ringen, dvs.:



- 10 hvori X og Q har den ovenfor anførte betydning, og Ox er anvendt som en forkortelse for oxazolidin-2,4-dion-ringen tilknyttet i 5-stillingen; når både X og X^1 er forskellig fra hydrogen, kan den anden substituent være indført ved en hvilken som helst ledig stilling i enhver af de seks varianter; den anden formel skal forstås at omfatte de forbindelser, hvori oxazolidin er substitueret i 2-, 3- eller 7-stillingen i benzo[b]furan/benzo-
- 15 [b]thiophen-ringsystemet, dvs.:



Gruppen af de omhandlede forbindelser omfatter ligeledes de farmaceutisk acceptable kationsalte af forbindelserne med formlen I såvel som de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af de forbindelser, hvor R^1 indeholder en basisk nitrogenfunktionel gruppe.

Ved udtrykket "farmaceutisk acceptable kationsalte" forstås sådanne salte som alkalimetalsaltene (f.eks. natrium og kalium), jordalkalimetalsaltene (f.eks. calcium og magnesium), aluminiumsaltene, ammoniumsaltene, samt salte med organiske aminer, såsom benzathin (N,N'-dibenzylethyldiamin), cholin, diethanolamin, ethyldiamin, meglumin (N-methylglucamin), benethamin (N-benzylphenethylamin), diethylamin, piperazin, tromethamin (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol) og procain.

Ved udtrykket "farmaceutisk acceptable syreadditionssalte" forstås sådanne salte som hydrochlorider, hydrobromider, hydroiodider, nitrater, hydrogensulfater, dihydrogenphosphater, mesylater, maleater og succinater.

De omhandlede forbindelser besidder hypoglycæmisk aktivitet, hvilket er et udtryk for deres kliniske nytte til sænkning af blodsukkerniveauet hos hyperglycæmiske pattedyr, herunder mennesker, til normale værdier. De

besidder den særlige fordel, at de sænker blodsukkerniveauet til normalområdet uden risiko for at forårsage hypoglykæmi. De omhandlede forbindelser er afprøvet for hypoglycæmisk (antihyperglycæmisk) aktivitet hos rotter, idet man anvender den såkaldte glucosetoleranceprøve, som vil blive beskrevet mere detaljeret i det følgende.

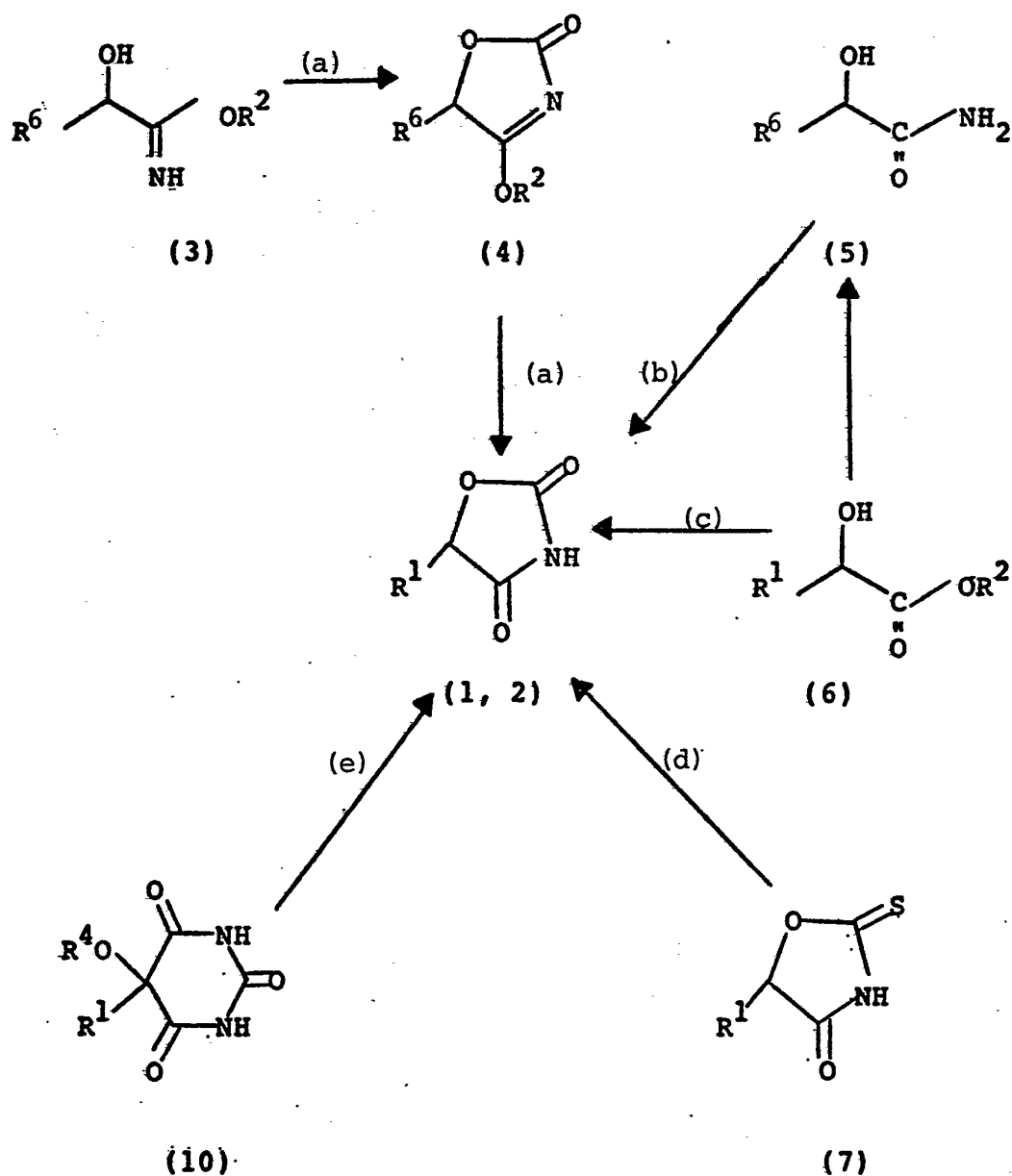
Foretrukne forbindelser, på grund af deres bedre hypoglycæmiske aktivitet, er

- 10 5-(1-methyl-2-pyrrolyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 9B)
- 5-(1-ethyl-2-pyrrolyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 10B)
- 5-(1-phenyl-2-pyrrolyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 13B)
- 5-(2-methoxy-3-pyridyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 1D)
- 5-(2-ethoxy-3-pyridyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 2E)
- 15 5-(5-chlor-2-methoxy-3-pyridyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 3E)
- 5-(5-chlor-2-ethoxy-3-pyridyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 22)
- 5-(8-quinolyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 6B)
- 5-(7-methoxy-8-quinolyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 8B)
- 20 5-(6-chlor-8-quinolyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 4B)
- 5-(6-fluor-8-quinolyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 5B)
- 5-(2-benzthiazolyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 17B)
- 5-(2-thiazolyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 16B)
- 5-(6-chlor-8-chromanyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 18C)
- 25 5-(6-fluor-8-chromanyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 19C)
- 5-(5-chlor-2,3-dihydro-7-benzo[b]furanyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 20C)
- 5-(3-methyl-5-isoxazolyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 21C)
- 30 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 35C, 43B, 45B)
- 5-(4-brom-3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 34C)
- 5-(4-ethoxy-3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 50C)

- 5-(4-ethoxy-2-methyl-3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 52C2)
- 5-(4-methoxy-2-methyl-3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 52C1)
- 5 5-(3-methyl-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 31C)
- 5-(3-methoxy-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 40B)
- 5-(3-furyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 23C, 44B)
- 5-(2-furyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 27C)
- 5-(3-brom-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 26C)
- 10 5-(5-chlor-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 24C)
- 5-(7-benzo[b]thienyl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 47C) og
- 5-(5-chlor-7-benzo[b]furan-2-yl)oxazolidin-2,4-dion (eksempel 55).

- De omhandlede forbindelser med formlen (I) fremstilles
- 15 ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte. De forskellige fremgangsmådevarianter, som er angivet i krav 1, er sammenfattet i det følgende Reaktionsskema I, hvori

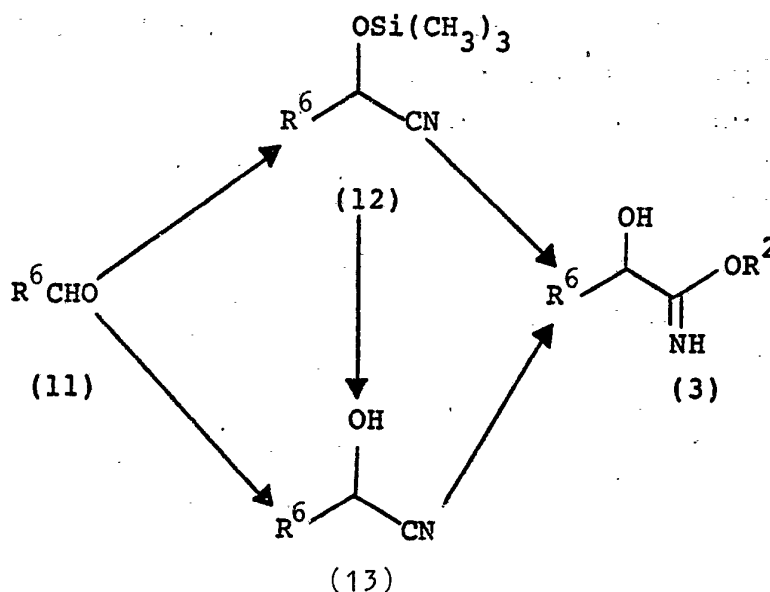
- 20 R^1 har den ovenfor anførte betydning,
- R^2 betyder (C_1-C_3) alkyl (f.eks. methyl eller ethyl),
- og
- R^4 betyder hydrogen, lavere alkanoyl eller benzoyl.

REAKTIONSSKEMA IOxazolidin-2,4-dion-forstadie-forbindelser

En særlig bekvem syntese af de omhandlede forbindelser foregår via carboximidaterne (3), som er hidtil ukendte forbindelser ifølge opfindelsen og er ejendommelige ved den i krav 8 angivne formel (II).

Carboximidatet (3) omsættes med phosgen i et inert opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, i nærvær af 2 til 2,3 ækvivalenter af en tertiær amin (f.eks. triethylamin, N-methylmorpholin). Endnu et ækvivalent tertiær amin anvendes, dersom carboximidatet tilføres i form af et syreadditionssalt (f.eks. hydrogenchloridsaltet). Reaktionstemperaturen er ikke kritisk; men man foretrækker lavere temperaturer (f.eks. -10°C til 10°C) under omsætningens indledende trin, i særdeleshed dersom det ønskes at isolere 4-alkoxyoxazol-2-on-mellemproduktet (4). Isolering af dette mellemprodukt udføres ved simpel inddampning af reaktionsblandingen til tørhed. Ved yderligere omsætning ved højere temperaturer (f.eks. $20 - 150^{\circ}\text{C}$) eller ved vandig oparbejdning omdannes mellemproduktet (4) til den ønskede oxazolidin-2,4-dion. Når man ønsker en primær eller sekundær aminfunktion i slutproduktet, indføres denne funktionalitet via en oxazolidin-2,4-dion indeholdende en gruppe, som er selektivt reducerbar (f.eks. ved katalytisk hydrogenering eller syre/metal-par) til den primære eller sekundære amin. Man kan f.eks. anvende en N-benzylindol som forstadium for et indolderivat.

Carboximidatet (3) fremstilles bekvemt ud fra det tilsvarende aldehyd ved reaktionsfølgen:



- Aldehydet (11) omdannes til cyanohydrin (13) ved standardfremgangsmåder (f.eks. via hydrogensulfit-aduktet, som omsættes med cyanid i et tofaset, vandigt-organisk opløsningsmiddelsystem. Aldehydet omdannes alternativt til
- 5 trimethylsilylcyanohydrin (12) ved omsætning med trimethylsilylcarbonitril i nærvær af en katalytisk mængde af en Lewis-syre, f.eks. zinkiodid. Når aldehydet er et fast stof, anvender man i almindelighed et ved omsætningen inert opløsningsmiddel (f.eks. methylenchlorid, ether); men det-
- 10 te er valgfrit, når aldehydet er en væske. Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, idet man bekvemt foretager blandingen ved reduceret temperatur (f.eks. 0-5°C) og lader reaktionen fortsætte ved stuetemperatur i nogle timer eller dage, som det nu er nødvendigt til opnåelse af fuld-
- 15 stændig omsætning. Trimethylsilyletheren kan, om ønsket, hydrolyseres til cyanohydrin, hvilket sker bekvemt ved lav temperatur (f.eks. -10°C) i et tofaset opløsningsmiddelsystem bestående af en stærk vandig syre/organisk opløsningsmiddel.
- 20 Enten cyanohydrinet (13) eller trimethylsilyletheren (12) omdannes til carboximidatet (3) ved alkoholyse katalyseret af stærk syre (under anvendelse af strengt vandfri reaktionsbetingelser). En bekvem metode er simpelt hen at opløse nitrilet i alkohol, som er blevet mættet med hydrogen-
- 25 chlorid, og lade opløsningen henstå, indtil dannelsen af carboximidat er tilendebragt. Temperaturen er ikke kritisk, skønt lavere temperaturer (f.eks. 0-25°C) i almindelighed fører til de mest optimale udbytter.

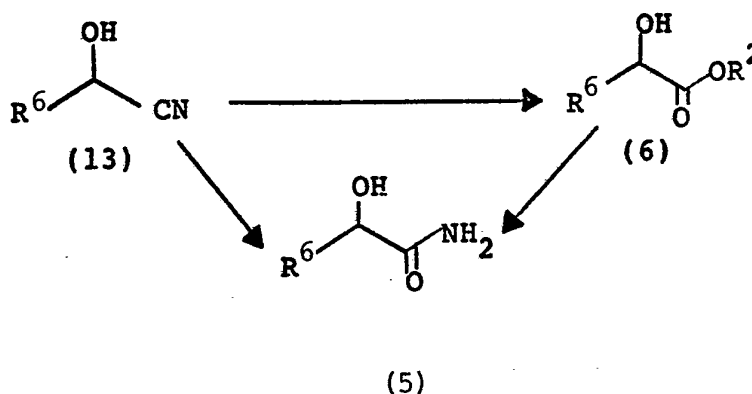
- De aldehyder, der kræves til ovennævnte synteser, er stort
- 30 set enten kommercielt tilgængelige eller lader sig fremstille ved i litteraturen anførte metoder. Man opnår for eksempel N-alkylpyrrol-2-carbaldehyder ved alkylering af pyrrol-2-carbaldehyd (Weygand, Organic Preparations, Inter-
- science, New York, 1945, p. 403) under anvendelse af reaktionsbetingelser, der er specifikt anført i de efterfølgende
- 35

de eksempler, til fremstilling af N-alkylpyrroler, eller ved den såkaldte Reimer-Tieman-formylering af N-alkylpyrrol (jf. Weygand loc. cit.); 3-formylindoler opnås på tilsvarende måde ud fra indoler [jf. Boyd og Robson, Biochem J. 29, p. 555 (1935; Shabica et al., J. Am. Chem. Soc. 68, p. 1156 (1946)]; Rosenmund-hydrogenering af det tilsvarende syrechlorid [f.eks. 3-furaldehyd; Hayes, J. Am. Chem. Soc. 71, 2581 (1949)], ud fra halomethylforbindelser ved Sommelet-reaktionen [f.eks. 3-thenaldehyd; Campaigne og LaSuer, J. Am. Chem. Soc. 70, 1557 (1948)], formylering [f.eks. 2-thenaldehyd, 3-methyl-2-thenaldehyd, 5-methyl-2-thenaldehyd; Watson og Michaels, J. Am. Chem. Soc. 72, 1422 (1950), Organic Syntheses 31, 108 (1951); 3-brom-2-thenaldehyd; Elliott et al., J. Chem. Soc. (C), 2551 (1971)]; reduktion af chlormethylsubstituerede aldehyder [f.eks. 5-methyl-2-furaldehyd, Spence og Wild, J. Chem. Soc., 338 (1935)], oxydering af den tilsvarende alkohol [f.eks. 2-thenaldehyd; Emerson og Patrick, J. Org. Chem. 14, 790 (1949)], indbyrdes indvirkning mellem Grignard-reagenser og orthomyresyreestere [f.eks. 2-thenaldehyd; Cagniant, Bull. soc. chim. France 16, 849 (1949)], decarboxylering af alfa-ketosyrer [f.eks. 2-thenaldehyd; Barger og Easson, J. Chem. Soc., 2100 (1938)], og halogenering [f.eks. 2-brom-3-thenaldehyd; Elliott et al., loc. cit.]; et udvalg af de i denne sammenhæng ønskede aldehyder er yderligere tilgængelige ved hydrolyse af gem-dihalogenider, oxydering af primære alkoholer, indbyrdes indvirkning af Grignard-reagenser med orthomyresyreestere og andre for fagmanden kendte metoder. Yderligere metoder er anført i de i det efterfølgende viste præparationer.

En anden egnet forstadie-forbindelse for sådanne af de omhandlede oxazolidin-2,4-dioner, som mangler en primær eller sekundær aminfunktion, er α -hydroxyamidet (5). Sidstnævnte forbindelse omdannes til den ønskede oxazolidin-2,4-dion (I), enten ved omsætning med alkylchlorformiat i nærvær af en basisk katalysator, såsom kaliumcarbonat, eller ved omsætning

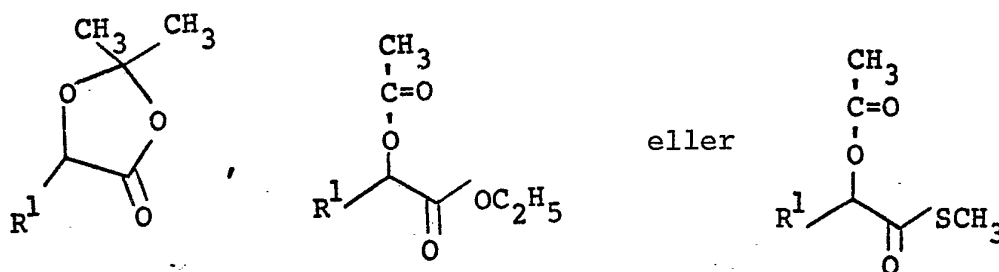
med et dialkylcarbonat i nærvær af en kraftigere basisk katalysator, såsom natriummethoxid eller kalium-tert.-but-oxid. Til sidstnævnte omsætning er en alkohol sædvanligvis et egnet opløsningsmiddel under anvendelse af 1 til 3 ækvivalenter af såvel dialkylcarbonat som basen, fortrinsvis 2-3 ækvivalenter af hver. Når der i slutproduktet ønskes en primær eller sekundær aminfunktion, indføres denne funktionalitet via en oxazolidin-2,4-dion, der indeholder en egnet forstadiegruppe, som beskrevet ovenfor.

Det ønskede α -hydroxyamid fremstilles bekvemt ud fra cyanohydrin (13) eller ud fra α -hydroxysyre eller -ester (6):



Egnede reaktionsbetingelser for hydrolysen af cyanohydrin (13) foreligger ved behandling af cyanohydrin i myresyre med overskud af koncentreret saltsyre. Et temperaturinterval på 0 - 75°C er sædvanligvis tilfredsstillende afhængigt af det pågældende amids stabilitet i dette miljø. Man kan om ønsket isolere et formiatester-mellemprodukt af (5) under disse betingelser. Overhydrolysering til dannelsen af syren kan undgås med overvågning ved TLC af omsætningen, således som det er beskrevet i det følgende. Egnede reaktionsbetingelser for ammonolysen af esteren (6) består i, at man simpelt hen opvarmer esteren i varm koncentreret ammoniumhydroxidopløsning.

Selve alfa-hydroxyesteren (6) kan ligeledes anvendes som den umiddelbart forudgående forbindelse for den ønskede oxazolidin-2,4-dion. Esteren omdannes med urinstof (eller et af visse substituerede urinstoffer, såsom phenylurinstof eller 1-acetyl-3-methylurinstof) i nærvær af en basisk katalysator, såsom natriumethoxid (egnet 1 ækvivalent) i alkohol ved en temperatur på 50 - 110°C. Esteren kan erstattes af en 1,3-dioxolan-4-on, en α -(lavere alkanoyl- eller benzoyl-)oxyester eller en thioester som angivet i krav 1, rektion (c), f.eks.



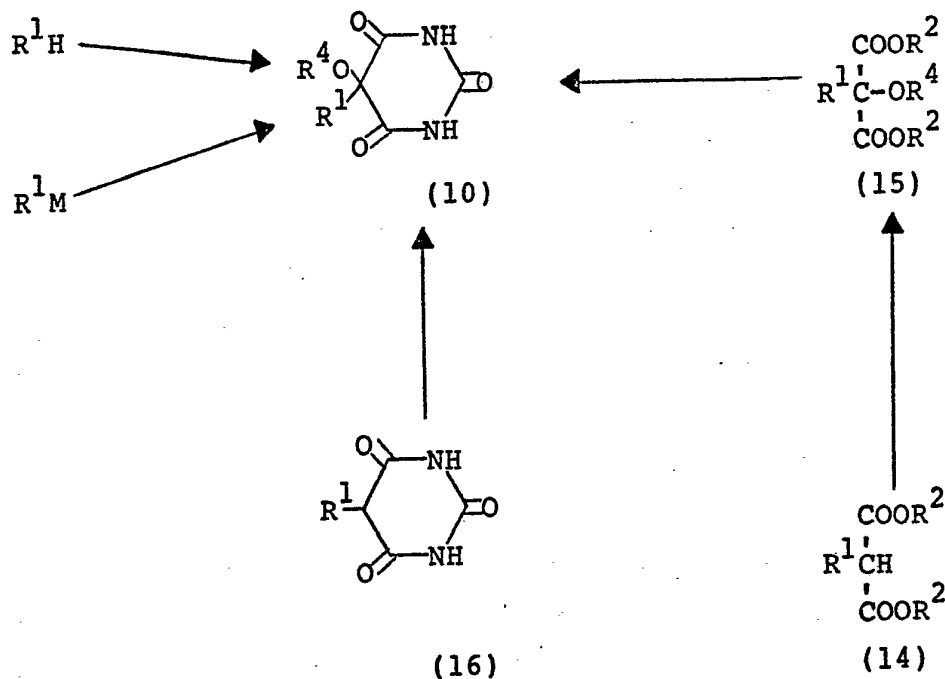
og urinstoffet kan erstattes af en urethan.

En anden forstadie-forbindelse, der er egnet til syntesen af de ønskede oxazolidin-2,4-dioner, er 2-thiooxo-forbindelsen (7). Denne omdannes til de ønskede oxazolidin-2,4-dioner under oxiderende betingelser, f.eks. mercuriion, vandig brom eller chlor, metaperiodat eller vandig hydrogenperoxid, sædvanligvis i overskud og i nærvær af et co-opløsningsmiddel, såsom en lavere-alkohol. Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, idet temperaturer i området 25 - 100°C sædvanligvis er tilfredsstillende. Når R^1 har en amingruppe, foretrækkes sædvanligvis andre metoder, eftersom konkurrerende oxidering ved nitrogenet har en tilbøjelighed til at reducere udbytterne og komplicere isoleringen af det ønskede reaktionsprodukt; man har imidlertid fundet, at når produktet indeholder en tertiær amin (f.eks. pyridin, qui-

nolin) er periodat eller brom til dette formål velegnede reagenser.

2-Thioxoforbindelsen (7) fremstilles ud fra det tilsvarende aldehyd (11), som i almindelighed opnås i et vandigt
5 surt medium ved indvirkning af thiocyanat (1-1,1 ækvivalenter) og cyanid (1 til 1,2 ækvivalenter) ved 0-70°C, idet man går frem efter den af Lindberg og Pedersen angivne metode, ved hvilken metode man har beskrevet fremstillingen af 5-(2-thienyl)-2-thiooxazolidin-4-on [Acta
10 Pharm. Suecia 5 (1), pp. 15-22 (1968); Chem. Abstr. 69, 52050k].

Ligeledes yderst nyttige som forstadie-forbindelser for de omhandlede oxazolidin-2,4-dioner er dialursyrerne og acyldialursyrerne (10). Disse omdannes let under
15 milde basiske betingelser til de ønskede oxazolidin-2,4-dioner. Metoder, der er egnet til fremstilling af de som forstadieforbindelser anvendte dialursyrer (10), er vist i reaktionsskema II, hvori substituenterne R^1 , R^2 og R^4 har den ovenfor anførte betydning, og hvori
20 M betyder Li, MgCl, MgBr, MgI eller et andet egnet metal.

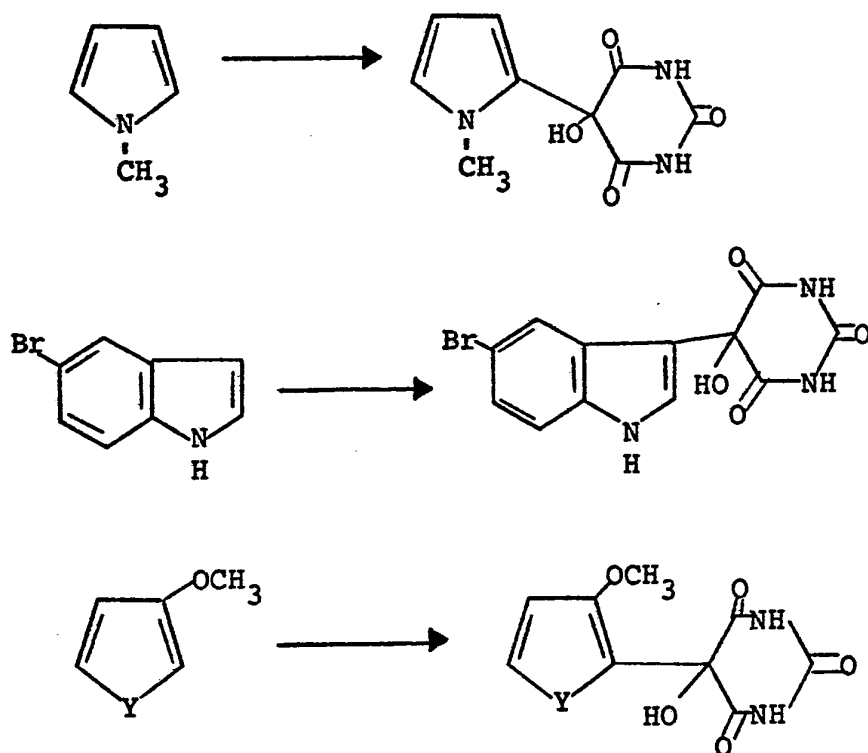
REAKTIONSSKEMA II

En almen fremgangsmåde til fremstilling af dialursyrer, der er egnede som forstadié-forbindelser for de omhandlede oxazolidin-2,4-dioner, er ud fra malonesterderivaterne (14), hvilket involverer to trin bestående af basekatalyseret kondensation med urinstof og oxidation til hydroxy- eller acyloxyforbindelsen. Når det første trin er oxidation, er mellemproduktet et såkaldt tartronsyrederivat (15), medens, når det første trin er kondensation, mellemproduktet er en såkaldt barbitursyre (16). Når R¹ indeholder en amingruppe (f.eks. 2-aminophenyl), foretrækkes det at gennemføre oxidationen som det første trin, hvorved man forhindrer mulige komplikationer ved oxidation af nitrogen. Når kondensationen er det andet trin, isole-

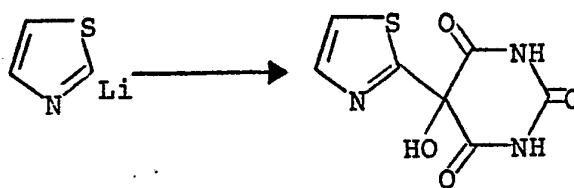
res dialursyren sædvanligvis ikke, i det mindste ikke i ren form, og den omdannes yderligere under kondensationens basiske betingelser til oxazolidin-2,4-dionen.

De til ovennævnte synteser nødvendige malonestre opnås, når de ikke er kommercielt tilgængelige, ved hjælp af i litteraturen anførte metoder, såsom alkoholyse af alfa-cyanoestere [jf. Steel, J. Am. Chem. Soc. 53, 286 (1931)], carbalkoxylering af estere [jf. Horning og Finelli, Org. Syntheses 30, 43 (1950)] og decarbonylering af alfa-ketoestere opnået ved kondensation af dialkyloxalat og carb-oxylatestere [Reichstein og Morsman, Helv. Chim. Acta 17, 1123 (1934); Blicke og Zienty, J. Am. Chem. Soc. 63, 2946 (1941)].

En mindre almen metode til fremstilling af det passende dialursyre-mellemprodukt er, at man omsætter en elektronrig heteroaryl/arylforbindelse, f.eks.



Man har nu til rådighed endnu en fremgangsmåde til fremstilling af visse dialursyre-mellemprodukter. Denne metode, der foretrækkes, når det passende udgangsmateriale er let tilgængeligt, involverer omsætningen mellem alloxan (fortrinsvis i vandfri form) og det passende organometal-derivat (f.eks. organolithium, Grignard-reagens). For eksempel:



Strategier til beskyttelse er nødvendige, når man anvender denne metode til fremstilling af visse oxazolidin-2,4-dioner, hvori R^1 bærer en substituent, der ikke er forenelig med organometal-omsætninger, f.eks. beskyttes en acylgruppe som sin ethyleniske ketal. I andre tilfælde, såsom når R^1 har en gruppe, såsom en nitrogruppe eller aminogruppe, er denne metode i almindelighed uden praktisk anvendelighed.

Det vil være klart for fagmanden, at den foretrukne fremgangsmåde til fremstilling af de omhandlede oxazolidin-2,4-dioner vil variere fra én given værdi for R^1 til en anden i afhængighed af sådanne faktorer som tilgængeligheden af udgangsmaterialer, udbytter, evnen til at fjerne uønskede urenheder fra slutprodukterne og den kemiske natur af de i slutprodukterne indeholdte substituent-grupper.

De farmaceutisk acceptable kationsalte af de omhandlede forbindelser, som danner sådanne salte, fremstilles let ved, at man omsætter syreformen med en passende base, sædvanligvis ét ækvivalent, i et co-opløsningsmiddel. Typiske baser er natriumhydroxid, natriummethoxid, natrium-

ethoxid, natriumhydrid, kaliummethoxid, magnesiumhydroxid, calcicumhydroxid, benzathin, cholin, diethanolamin, ethylendiamin, meglumin, benethamin, diethylamin, piperazin og tromethamin. Sådanne salte, der ikke udfælder direkte, isoleres ved opkoncentration til tørhed eller ved tilsætning af et ikke-opløsningsmiddel. I visse tilfælde kan saltene fremstilles ved, at man blander en opløsning af syren med en opløsning af et andet salt af kationen (natriumethylhexanoat, magnesiumoleat), idet man anvender et opløsningsmiddel, ud fra hvilket det ønskede kationsalt bundfældes, eller de kan på anden måde isoleres ved opkoncentration og tilsætning af et ikke-opløsningsmiddel. De farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af de omhandlede forbindelser, som danner sådanne salte, fremstilles let ved, at man omsætter base-formerne med en passende syre, sædvanligvis et ækvivalent, i et hjælpeopløsningsmiddel. Typpiske syrer er saltsyre, hydrogenbromid, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, methansulfonsyre, maleinsyre og ravsyre. Sådanne salte, der ikke udfældes direkte, isoleres ved opkoncentration til tørhed eller ved tilsætning af et ikke-opløsningsmiddel.

Det vil være klart for fagmanden, at de omhandlede forbindelser er asymmetriske og derfor i stand til at eksistere i to optisk aktive enantiomere former. De racemiske forbindelser, der er sure, danner salte med organiske aminer. Disse racemiske former vil derfor i almindelighed kunne adskilles i deres optisk aktive former gennem den klassiske metode, at man danner diastereomere salte med optisk aktive aminer, der så lader sig adskille ved selektiv krystallisation; man kan alternativt opløse sådanne forbindelser, der indeholder en basisk amingruppe, ved dannelse af et salt med en optisk aktiv syre, fortrinsvis en stærk organisk syre, såsom en sulfonsyre. Man finder i almindelighed, at en af de enantiomere former har større aktivitet end den anden.

De omsætninger, der anvendes til fremstilling af de omhand-
lede forbindelser, kan i almindelighed overvåges ved stan-
dard TLC-metoder, idet man anvender kommercielt tilgænge-
lige plader. Egnede elueringsmidler er almindelige opløs-
ningsmidler, såsom chloroform, ethylacetat eller hexan el-
ler egnede kombinationer deraf, som vil adskille imellem
5 udgangsmateriale, slutprodukt, biprodukter og i visse til-
fælde mellemprodukter. Anvendelse af disse metoder, som
er velkendte for fagmanden, vil tillade yderligere forbed-
ring i metodevalget for de specifikke eksempler, der er
10 anført i det efterfølgende, f.eks. udvælgelsen af mere op-
timale reaktionstider og temperaturer, såvel som ved hjælp
til valget af de optimale processer.

De omhandlede oxazolidin-2,4-dioner lader sig let tillem-
pe til klinisk anvendelse som anti-diabetiske midler.
15 Den hypoglycæmiske aktivitet, der kræves til dette klini-
ske formål, er defineret ved glucosetoleranceprøven, som
er beskrevet i det følgende. Intakte han-albinorotter er
de til dette formål anvendte eksperimentelle forsøgsdyr.
20 Forsøgsdyrene udsættes for faste i ca. 18 til 24 timer.
Rotterne vejes, nummereres og opdeles i grupper på fem el-
ler seks efter behov. Hver gruppe forsøgsdyr doseres der-
på intraperitonealt med glucose (1 g pr. kg) og peroralt
med enten vand (kontroldyr) eller den pågældende forbindel-
se (i et niveau, der sædvanligvis er valgt inden for områ-
det 0,1 til 100 mg/kg). Indholdet af blodglucose måles i
25 prøver af blod taget fra halerne igennem en periode på 3
timer i såvel kontrolgrupperne som i afprøvningsgrupperne.
Med ækvivalent blodglucoseniveau ved tiden 0 hos kontrol-
og behandlingsgrupper beregnes den procentvise nedsættelse
30 af blod-glucose ved tiden 0,5 time, 1 time, 2 timer og 3
timer som:

$$\frac{[\text{Kontrol blodglucose}] - [\text{Behandlet blodglucose}]}{[\text{Kontrol blodglucose}]} \times 100\%$$

Klinisk nyttige hypoglycæmiske midler udviser aktivitet ved
35 denne afprøvning. I tabel I er vist den hypoglycæmiske ak-
tivitet bestemt for de omhandlede forbindelser. I denne ta-

- bel er vist den procentvise sænkning af blodets glucose efter tiden 0,5 time og 1 time. En sænkning af blod-glucose på 9% eller mere afspejler i almindelighed statistisk signifikant hypoglycæmisk aktivitet ved denne afprøvning.
- 5 Sådanne forbindelser, der kun udviser signifikant aktivitet efter tiden 2 timer eller 3 timer, er markeret i fodnoterne med en sådan aktivitet.

TABEL I

10 Hypoglycæmisk aktivitet af oxazolidin-2,4-dioner
glucosetolerance-prøve på rotter

	<u>R¹</u>	<u>Dosis</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>% sænkning af blod-</u> <u>glucose-indhold</u>	
			<u>0,5 time</u>	<u>1 time</u>
	2-thienyl	10	11	8
15	5-benzoyl-	25	10	7
	3-brom-	10	8	6 (a)
	5-brom-	100	36	19
	5-chlor-	100	26	17
	3-methoxy-	5	13	16
20	5-methoxy-	25	9	7
	3-methyl-	100	30	17
		10	14	12
	5-methyl	50	18	10
	5-phenyl	50	1	5 (b)
25	3-thienyl	10	23	20
		5	20	17
	4-brom-	100	31	25
		10	14	9
	4-methoxy-	5	11	8
30	4-methoxy-2-methyl-	5	16	14
	4-ethoxy-	5	19	19
	4-ethoxy-2-methyl-	5	7	12

TABEL I (forts.)

	<u>R¹</u>	<u>Dosis</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>% s�nkning af blod-</u> <u>glucose-indhold</u>	
			<u>0,5 time</u>	<u>1 time</u>
5	4-propoxy- 2-furyl	5	11	6
		100	27	23
		10	11	7
	3-brom-	25	18	10
		5	11	11
10	5-brom-	50	19	20
		10	2	11
	5-chlor-	25	21	20
	3-methoxy-	25	10	10
	5-methyl-	100	27	19
	15	5-phenyl-	25	6
3-furyl		10	17	13
		5	14	8
		2,5-dimethyl-	100	33 (e)
4-iod		25	19 (e)	0 (f)
20	3-benzo[b]thienyl	100	11	5
	7-benzo[b]thienyl	100	-4	12 (d)
	7-benzo[b]furanyl	-	-	-
	5-chlor-	10	23 (e)	10 (f)
	8-cromanyl	-	-	-
	25	6-chlor-	10	-
6-fluor-		10	-	9
2,3-dihydrobenzofuranyl		-	-	-
5-chlor-		25	-	23 (g)
2-pyrrolyl		-	-	-
30	1-methyl-	100	18	17
	1-ethyl-	100	14	16
	1-(1-butyl)-	100	4	13
	1-phenyl	100	30	32
	3-indolyl	-	-	-
35	5-brom-	100	9	10
	1-methyl-	100	11	8
	3-pyridyl	-	-	-

TABEL I (forts.)

	<u>R¹</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>% sænkning af blod- glucose-indhold</u>	
			<u>0,5 time</u>	<u>1 time</u>
5	2-methoxy-	10	1	13
	2-ethoxy-	25	-	20
	2-methoxy-5-chlor-	25	22	17
	2-ethoxy-5-chlor-	10	-	24 (g)
	5-quinolyl	-	-	-
10	6-methoxy-	20	-	7 (h)
	8-quinolyl	18	19	16
	6-chlor-	10	-	16
	6-fluor-	10	-	15
	7-methoxy-	10	-	1 (i)
15	2-thiazolyl-	75	11	10
	2-benzthiazolyl-	50	8	10
	5-isoxazolyl	-	-	-
	3-methyl-	100	4	7 (j)
	(a)	11 ved 2 timer		
20	(b)	9 ved 2 timer		
	(c)	10 ved 3 timer		
	(d)	16 ved 2 timer; 10 ved 3 timer		
	(e)	ved 0,75 timer		
	(f)	ved 1,5 timer		
25	(g)	ved 0,75 timer		
	(h)	9 ved 2 timer		
	(i)	12 ved 3 timer		
	(j)	24 ved 2 timer; 14 ved 3 timer		

De omhandlede oxazolidin-2,4-dioner indgives klinisk til
 30 pattedyr, herunder mennesker, enten peroralt eller paren-
 teralt. Man foretrækker peroral indgift, eftersom den er
 mere bekvem, og man undgår den mulige smerte og irritati-
 on knyttet til injektioner. Under sådanne vilkår, hvor
 patienten ikke kan synke medicinen, eller hvor absorption
 35 følgende efter peroral indgift er svækket, såsom ved syg-

dom eller ved anden unormalitet, er det af største betydning, at lægemidlet kan indgives parenteralt. Ved begge metoder er doseringen i området på ca. 0,10 til ca. 50 mg/kg legemsvægt pr. dag, fortrinsvis ca. 0,20 til ca. 20 mg/kg legemsvægt pr. dag indgivet i en enkelt dosis eller som opdelt dosering. Den optimale dosering for hvert enkelt individ, der behandles, vil imidlertid blive fastlagt af den for behandlingen ansvarlige person, idet man i almindelighed indgiver mindre doseringer fra begyndelsen, og derefter foretager små forhøjelser til fastlæggelse af den mest egnede dosering. Denne vil variere i overensstemmelse med den særlige forbindelse, der anvendes, og med den person, der behandles.

Forbindelserne kan anvendes i farmaceutiske præparater indeholdende forbindelsen eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, i kombination med et farmaceutisk acceptabelt bærerstof eller strækkemiddel. Egnede farmaceutisk acceptable bærerstoffer inkluderer inerte, faste fyldstoffer eller strækkemidler og sterile vandige eller organiske opløsninger. Aktivforbindelsen vil være til stede i sådanne farmaceutiske præparater i tilstrækkelig store mængder til at tilvejebringe den ønskede doseringsmængde inden for det ovenfor beskrevne område. Til peroral indgift kan forbindelserne således være forenet med et passende fast eller flydende bærerstof eller strækkemiddel til fremstilling af kapsler, tabletter, pulvere, sirupper, opløsninger og suspensioner. De farmaceutiske præparater kan, om ønsket, indeholde yderligere komponenter, såsom smagsgivende midler, sødemidler og fortyndingsmidler. Til parenteral indgift kan forbindelserne forenes med sterile vandige eller organiske medier til dannelsen af injicerbare opløsninger eller suspensioner. Man kan for eksempel anvende opløsninger i sesamolie eller jordnøddeolie eller i vandig propylenglycol såvel som vandige opløsninger af vandopløselige, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne. De på denne måde fremstillede injicerbare opløsninger kan

derpå indgives intravenøst, intraperitonealt, subcutant eller intramuskulært, idet man hos mennesker foretrækker intramuskulær indgift.

5 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de efterfølgende eksempler.

EKSEMPEL 1

A. Methyl-2-methoxypyridin-3-carboxylat

10 Til 2-methoxypyridin-3-carboxylsyre (5 g) i 50 ml carbontetrachlorid blev tilsat thionylchlorid (50 ml), og blandingen blev holdt under tilbagesvaling i 2 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet, inddampet til fast stof og inddampet sammen med flere portioner frisk carbontetrachlorid. Det derved fremkomne syrechlorid-hydrogenchlorid blev opløst i overskud af methanol (50 ml), holdt under omrøring 16 timer ved stuetemperatur og derpå inddampet til en olie 15 og opløst i chloroform. Chloroformopløsningen blev vasket med to portioner mættet natriumhydrogencarbonat og derpå med én portion saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dannelsen af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie [4,63 g; 20 $\text{PNMR}/\text{CDCl}_3/\delta$ (ppm): 3,9 og 4,1 (2s, 6H), 6,9 (m, 1H), 8,2 (m, 2H)].

B. 3-methansulfinylmethylcarbonyl-2-methoxypyridin

25 Man vaskede natriumhydrid (2,69 g, 50% dispersion i olie, 0,056 mol) tre gange med petroleumether. Efter den tredje dekantering blev spor af petroleumether fjernet ved afdampning under vakuum. Man tilsatte dimethylsulfoxid (30 ml), og blandingen blev opvarmet i et oliebad ved 75°C i 45 minutter, på hvilket tidspunkt udviklingen af hydrogen var ophørt. Blandingen blev kølet i et is-vand-bad og 30 fortyndet med 30 ml tør tetrahydrofuran. Den i A ovenfor fremstillede forbindelse (4,63 g, 0,028 mol) i 10 ml tør tetrahydrofuran blev tilsat dråbe for dråbe igennem 5 minutter. Reaktionsblandingen blev opvarmet og holdt

under omrøring ved stuetemperatur i 30 minutter, hældt ud i 180 ml vand, gjort sur til pH 4 med 1N saltsyre og ekstraheret med tre portioner chloroform. De samlede organiske lag blev tørret over magnesiumsulfat, filtreret og opkoncentreret til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie [4,97 g; NMR/ CDCl_3 /delta (ppm): 2,8 (s, 3H), 4,1 (s, 3H), 4,4 og 4,7 (2d, 2H), 7,0 (m, 1H), 8,3 (m, 2H)].

C. S-methyl-2-acetoxy-2-(2-methoxy-3-pyridyl)-thiocetat

Den i B ovenfor fremstillede forbindelse (3,97 g), natriumacetat (3,97 g) og eddikesyreanhydrid (40 ml) blev forenet i 80 ml toluen og opvarmet til 115°C i 16 timer. Blandingen blev afkølet og indampet til tørhed under vakuum til dannelse af råproduktet. Sidstnævnte blev kromatograferet over 200 g silicagel med 2:1 chloroform:ethylacetat som elueringsmiddel, overvågning ved TLC og opsamling af 10 ml fraktioner. Fraktioner indeholdende det rene produkt nr. 58-79 blev forenet og opkoncentreret til en olie. Til fjernelse af mulige spor af tilbageværende eddikesyreanhydrid blev olien opløst i våd ethanol, holdt i 15 minutter, genindampet, afdampet med toluen, opløst i chloroform, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og genindampet til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie [3,16 g; Rf 0,60 (3:1 ethylacetat:methanol)]; m/e 255; IR (CH_2Cl_2) 1748, 1686, 1582, 1460, 1205 cm^{-1} .

D. 5-(2-methoxy-3-pyridyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion c)

Man opløste natriummethoxid (632 mg, 11,7 mmol) i 50 ml absolut ethanol, og opløsningen blev afkølet i et isvandbad. Der blev tilsat urinstof (234 mg, 3,9 mmol) efterfulgt af den i C ovenfor fremstillede forbindelse (1,0 g, 3,9 mmol) i 5 ml ethanol. Blandingen blev op-

varmet til tilbagesvaling i 16 timer, derpå kølet til stuetemperatur, neutraliseret med 11,7 ml 1N saltsyre og inddampet til en gummi, som blev afdampet med toluen. Denne gummi blev kromatograferet over 40 g silicagel med 1:2 ethylacetat:chloroform som elueringsmiddel, overvågning ved TLC, og man opsamlede 10 ml fraktioner. Fraktioner indeholdende reaktionsproduktet nr. 6 til 15 blev forenet og inddampet til en viskøs olie, der blev omkrystalliseret fra vand [75 mg; smeltepunkt 183 - 186°C, Rf 0,32 (1:2 ethylacetat:chloroform)].

EKSEMPEL 2

A. Ethyl-2-ethoxypyridin-3-carboxylat

Man omdannede 2-ethoxypyridin-3-carboxylsyre (4 g) til sit syrechloridhydrogenchlorid ved tilbagesvaling i 60 minutter sammen med 8,6 ml thionylchlorid. Reaktionsblandingen blev inddampet til fast stof med toluenaftampning til fjernelse af overskydende thionylchlorid. Inddampningsresten blev opløst i 80 ml ethanol og holdt i 16 timer ved 0°C, hvorpå den blev inddampet til fast stof, som blev fordelt imellem toluen og 1N natriumhydroxid. Det vandige lag blev ekstraheret med frisk toluen, og de to organiske lag blev forenet, vasket med vand og derpå med saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dannelsen af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie [3,2 g; $^1\text{H NMR}/\text{CDCl}_3/\delta$ (ppm): 1,6 (2s, 6H), 4,4-5,0 (2q, 4H), 7,2 og 8,2 (m, 3H)].

B. 2-ethoxy-3-methansulfinylmethylcarbonylpyridin

Idet man anvendte methylenchlorid i stedet for chloroform til isoleringsprocessen, anvendte man den i eksempel 1B beskrevne fremgangsmåde til omdannelse af det i A ovenfor

fremstillede produkt (3,0 g) til det i overskriften nævnte produkt [2,63 g; smp. 89-91°C; pNMR/ CDCl_3 /delta (ppm): 1,5 (t, 3H), 2,8 (s, 3H), 4,2-4,8 (s og q, 4H), 6,8-7,1 og 8,0-8,4 (3H)].

5 C. S-methyl-2-acetoxy-2-(2-ethoxy-3-pyridyl)-thiocetat

Idet man anvendte en reaktionstid på 4 timer ved 100°C og derpå 48 timer ved stuetemperatur, anvendte man den i eksempel 1C beskrevne fremgangsmåde til omdannelse af det i B ovenfor fremstillede produkt (2,5 g) til et råprodukt, der blev isoleret i form af en olie ved afdampning af reaktionsblandingen. Olien blev opløst i ethylacetat, vasket i rækkefølge med tre portioner 1N natriumhydroxid, en portion vand og en portion saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat og indampet til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie [2,96 g; Rf 0,78 (1/:1 ethylacetat:methanol); m/e 269].

D. 2-(2-ethoxy-3-pyridyl)-2-hydroxyacetamid

Det i C ovenfor fremstillede produkt (2,9 g) blev forenet med 30 ml ethanol og 30 ml koncentreret ammoniumhydroxid, holdt under omrøring ved stuetemperatur i 3 timer og derpå indampet til dannelse af et råprodukt i form af en olie (2,7 g). Olien blev kromatograferet over 170 g silicagel under anvendelse af ethylacetat som elueringsmiddel og med overvågning ved TLC. Fraktioner indeholdende det rene produkt blev forenet og indampet til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie [0,9 g; Rf 0,6 (10:1 ethylacetat:methanol); pNMR/ CDCl_3 /delta (ppm): 1,4 (t, 3H), 4,5 (q, 2H), 5,4 (s, 1H), 6,2-8,2 (m, 5H)].

E. 5-(2-ethoxy-3-pyridyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion b)

Det i D ovenfor fremstillede produkt (900 mg, 4,6 mmol) blev forenet med 25 ml tert.-butanol. Derpå blev tilsat dimethylcarbonat (1,08 g, 9,2 mmol) og derpå kalium-tert.-buroxid (1,03 g, 9,2 mmol), og reaktionsblandingen blev holdt under tilbagesvaling i 3,5 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet, hældt ud i 10 ml 1N salt-syre, pH-værdien blev justeret til 7,0, hvorpå man ekstraherede med to portioner ethylacetat. Det vandige lag blev mættet med salt og ekstraheret med yderligere ethylacetat. De tre organiske lag blev forenet, vasket tilbage med en lille mængde vand og derpå med saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat og inddampet til dannelse af råproduktet i form af en viskøs olie. Det rensede i overskriften beskrevne produkt opnåedes ved omkrystallisation fra toluen (295 mg, smp. 140 - 143°C; m/e 272).

Elementæranalyse for $C_{10}H_{10}O_4N_2$:

Beregnet: C 54,05 - H 4,54 - N 12,61

Fundet : C 54,34 - H 4,85 - N 12,70.

20

EKSEMPEL 3A. Methyl-5-chlor-2-methoxypyridin-3-carboxylat

Man omdannede ved den i eksempel 1A beskrevne fremgangsmåde 5-chlor-2-methoxypyridin-3-carboxylsyre [Sarges et al., J. Med. Chem. 19, 709 (1976); 10 g] til dels syrechlorid, som derpå på én gang blev sat til 150 ml methanol (svagt exotherm reaktion), hvorpå der blev gjort basisk med triethylamin (ca. 1,1 ækvivalenter). Reaktionsblandingen blev inddampet til et fast stof, og inddampningsresten blev fordelt imellem ethylacetat og vand. Ethylacetatlaget blev vasket med frisk vand og derpå med saltvand, tørret over vandfrit

magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse [9,75 g, smp. 79-81°C; pNMR/ CDCl_3 /delta (ppm): 3,8 (s, 3H), 4,1 (s, 3H), 8,1 (d, 1H), 8,3 (d, 1H)].

5 B. 5-chlor-3-methansulfinylmethylcarbonyl-2-methoxypyridin

Man omdannede under anvendelse af den i eksempel 1B beskrevne fremgangsmåde produktet fra det forudgående eksempel (9,7 g, 0,045 mol) til den i overskriften nævnte forbindelse, der blev isoleret i form af en viskøs olie (10,3 g, m/e 249/247).

C. S-methyl-2-acetoxy-2-(5-chlor-2-methoxy-3-pyridyl)thioacetat

Idet man anvendte en reaktionstid på 19 timer ved 100°C, blev fremgangsmåden fra eksempel 1C og isoleringsmetoden beskrevet i eksempel 2C anvendt til omdannelse af produktet fra B ovenfor (10,3 g) til den i overskriften nævnte forbindelse i form af en viskøs olie (8,8 g; pNMR/ CDCl_3 inkluderer siglet ved 6,4; m/e 291/289).

D. 2-(5-chlor-2-methoxy-3-pyridyl)-2-hydroxyacetamid

Methanol (125 ml) blev mættet med vandfri ammoniak ved 0-5°C. Det i C ovenfor fremstillede produkt (8,8 g) i 25 ml methanol blev tilsat, og reaktionsblandingen blev holdt under omrøring natten over ved stuetemperatur, hvorpå den blev opkoncentreret til en viskøs olie (7,3 g). Olien blev chromatograferet over 400 g silicagel under anvendelse af 1:1 chloroform:ethylacetat som elueringsmiddel, overvågning ved TLC samt fraktioner på 10 ml. Fraktioner indeholdende det rene produkt nr. 190-270 blev forenet og inddampet til opnåelse af den i overskriften nævnte forbindelse [1,3 g; smp. 110-113°C; m/e 218/216;

IR (KBr) 3444, 3410, 1684 cm^{-1}].

E. 5-(5-chlor-2-methoxy-3-pyridyl)oxazolidin-2,4-dion
(reaktion b)

Idet man anvendte en tilbagesvalingstid på 15 timer,
5 blev fremgangsmåden fra eksempel 2E anvendt til omdannelse
af produktet fra D ovenfor (1,25 5,8 mmol) til den i
overskriften nævnte forbindelse. For at opnå isolering
blev reaktionsblandingen afkølet til stuetemperatur,
og pH-værdien reguleret til 3 med 1N saltsyre. Blandin-
10 gen blev derpå indampet under vakuum til let gummiagtige
faste bestanddele, som førte til et filtrerbart råprodukt
ved omrøring med 25 ml vand (1,09 g, smp.: 199-204°C.
OmkrySTALLISATION fra 15 ml ethanol førte til det ren-
sede i overskriften nævnte produkt [470 mg; smp. 212-214°C;
15 m/e 244/242; IR(KBr) 3174, 3074, 2980, 1830, 1752 cm^{-1}].

EKSEMPEL 4

A. 2-(6-chlor-8-quinolyl)-2-hydroxyacetamid

Ethyl-2-(6-chlor-8-quinolyl)-2-hydroxyacetat (1,6 g) i
300 ml koncentreret ammoniumhydroxid blev opvarmet til
20 tilbagesvaling. Eftersom dette ikke førte til fuldstændig
opløsning, blev reaktionsblandingen afkølet, fortyndet med
50 ml ethanol og genopvarmet til tilbagesvaling i 0,5 ti-
mer. Reaktionsblandingen blev opkoncentreret til et rumfang
på 100 ml, nedkølet langsomt, og man indvandt ved filtre-
25 ring en portion af den i overskriften nævnte forbindelse
(320 mg, smeltepunkt 195 - 198°C). Man indvandt yderligere
reaktionsprodukt (145 mg) ved opkoncentrering af moderlu-
den til 50 ml og ekstraktion over i tre portioner ethylace-
tat. Det samlede organiske lag blev vasket med mættet na-
30 triumhydrogencarbonat, tørret over vandfrit magnesiumsul-
fat, filtreret og indampet til tørhed.

B. 5-(6-chlor-8-quinolyloxyazolidin-2,4-dion (reaktion b)

Man opløste kalium-tert.-butoxid (292 mg, 2,6 mmol) i 20 ml tert.-butanol. Der blev tilsat dimethylcarbonat (234 mg, 2,6 mmol) samt den i A ovenfor fremstillede forbindelse (300 mg, 1,3 mmol). Reaktionsblandingen blev holdt under tilbagesvaling i 18 timer og derpå afkølet til stuetemperatur, reguleret til pH-værdi 3 med 1N saltsyre samt fortyndet med 1N saltsyre og ethylacetat. Det vandige lag blev vasket med yderligere to portioner ethylacetat. De organiske lag blev forenet, vasket med to portioner frisk 1N saltsyre og derpå med saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og indampet til en olie (130 mg). Omkrystallisation af olien fra isopropylether førte til det rensede i overskriften nævnte produkt [58 mg, smp. 207-210°C; IR(KBr) 1839, 1825, 1740 cm⁻¹].

EKSEMPEL 5A. 2-(6-fluor-8-quinolyloxy)-2-hydroxyacetamid

Ethyl-2-(6-fluor-8-quinolyloxy)-2-hydroxyacetat (1,1 g) blev holdt under tilbagesvaling i 10 minutter i 300 ml koncentreret ammoniumhydroxid. Reaktionsblandingen blev afkølet en smule, gjort klar ved filtrering og indampet til faste bestanddele. Triturering af indampningsresten med 25 ml toluen førte til den i overskriften nævnte forbindelse (860 mg, smp. 169-171°C).

B. 5-(6-fluor-8-quinolyloxyazolidin-2,4-dion (reaktion b)

Idet man anvendte en tilbagesvalingstid på 3,5 timer, omdannede man det i A ovenfor fremstillede produkt (840 mg, 3,8 mmol) til den i overskriften nævnte forbindelse under anvendelse af fremgangsmåden beskrevet i eksempel 4B. I

dette tilfælde anvendte man en pH-værdi på 2 til isolering uden tilsætning af overskud af 1N saltsyre, og råproduktet blev omkrystalliseret fra toluen [120 mg, smp. 202-204°C; m/e 246; IR(KBr) 1819, 1743, 1363 cm^{-1}].

5

EKSEMPEL 6A. 5-(8-quinolyl)oxazolidin-4-on-2-thion

Man forenede kaliumthiocyanat (484 mg, 4,9 mmol) og kaliumcyanid (370 mg, 5,7 mmol) i 5 ml vand og afkølede det hele til 0°C. Derpå blev tilsat quinolin-8-carbaldehyd [J. Org. Chem. 41, p. 957 (1976); 779 mg, 4,9 mmol], hvilket blev efterfulgt af dråbevis tilsætning af saltsyre (30%, 1,9 ml). Efter omrøring i 25 minutter ved 0°C blev reaktionsblandingen opvarmet til 90-100°C i 25 minutter, afkølet, druknet i knust is, reguleret til pH-værdi 8 med natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med chloroform. Det organiske lag blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til tørhed (163 mg). Produktet blev fordelt mellem 1N natriumhydroxid og ethylacetat. Det basiske lag blev gjort surt og ekstraheret med frisk ethylacetat. De to ethylacetatlag blev forenet, tørret, filtreret og inddampet til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse [72 mg; Rf 0,65 (ethylacetat)]. Det oprindelige vandige lag med pH-værdi 8 blev udsaltet og ekstraheret med ethylacetat til dannelse af endnu en portion (114 mg). Den sidste vandige fase blev gjort sur og ekstraheret med ethylacetat til dannelse af en tredje portion (115 mg).

B. 5-(8-quinolyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion d)

Den i A ovenfor fremstillede forbindelse (230 mg, 0,94 mmol) blev opløst i 6 ml af en blanding 2:1 methanol:vand og afkølet til 0°C. Der blev tilsat brom (0,07 mm, 21,7

mg, 2,7 mmol), og reaktionsblandingen fik lov til langsomt at varme op til stuetemperatur, hvorpå den blev holdt under omrøring i 1 time. Reaktionsblandingen blev indampet til tørhed, og indampningsresten blev fordelt imellem 1N natriumhydroxid og ethylacetat. Det vandige lag blev frasepareret, gjort surt og ekstraheret med to portioner frisk ethylacetat. De sure ekstrakter blev forenet, tørret og indampet til dannelse af en olie (144 mg). Udkrystallisation fra toluen-chloroform og omkrystallisation fra toluen førte til den i overskriften nævnte forbindelse i rensset tilstand (40 mg, m/e 228).

Elementæranalyse for $C_{12}H_8O_3N_2 \cdot 0,33H_2O$:

Beregnet: C 61,54 - H 3,70 - N 11,96

Fundet : C 61,50 - H 3,89 - N 11,52.

15

EKSEMPEL 7

A. 5-(6-methoxy-5-quinolyl)oxazolidin-4-on-2-thion

Under anvendelse af den i eksempel 6A beskrevne fremgangsmåde omdannede man 6-methoxyquinolin-5-carbaldehyd (0,77 g) til den i overskriften nævnte forbindelse. Efter udslukning i is isolerede man en første portion (105 mg) ved ekstraktion over i ethylacetat, tørring over vandfrit magnesiumsulfat og indampning til tørhed. På tilsvarende måde isoleredes en anden portion (176 mg), idet man regulerede den vandige fase til pH 8 med hydrogencarbonat og ekstraherede med yderligere ethylacetat. Begge portioner udviste m/e 274. Den anden portion havde også m/e 258, hvilket indikerede forurening med produktet fra det næste trin.

B. 5-(6-methoxy-5-quinolyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion d)

30 De forenede portioner af udbytte fra A ovenfor (0,36 g,

1,31 mmol) blev opløst i 15 ml methanol. Man tilsatte dråbe for dråbe natriummetaperiodat (0,56 g, 2,62 mmol) i 7,2 ml 5 procentig natriumhydrogencarbonat. Efter omrøring i 3 timer ved stuetemperatur blev reaktionsblandingen udslukt med vand, gjort sur og ekstraheret med 5 to portioner ethylacetat. De organiske ekstrakter blev forenet, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filteret og inddampet til tørhed (110 mg). Den vandige fase blev reguleret til pH 7, og man opnåede yderligere råprodukt (100 mg) ved ekstraktion med ethylacetat. De indvundne råprodukter blev forenet, opløst i 1N natriumhydroxid, gjort sur til pH 4 med eddikesyre og ekstraheret med frisk ethylacetat. De sidstnævnte organiske ekstrakter blev forenet og inddampet til tørhed. Triturering af 15 inddampningsresten med ether førte, idet man lod blandingen henstå, indtil krystallisationen var fuldstændig, til den i overskriften nævnte forbindelse (34 mg; smp. 144-146°C).

EKSEMPEL 8

A. 5-(7-methoxy-8-quinolyl)oxazolidin-4-on-2-thion

20 Idet man fulgte fremgangsmåden i eksempel 6A, men anvendte regulering til pH 7 med hydrogencarbonat efter udslukningen samt ethylacetat til ekstraktionen, omdannede man 7-methoxyquinolin-8-carbaldehyd (2,0 g, 10,7 mmol) til den i overskriften nævnte forbindelse 1,17 g; Rf 0,7 25 (2:1 ethylacetat:chloroform)]. Dette produkt blev ikke fordelt imellem vandig base og ethylacetat, ligesom man heller ikke isolerede en anden portion ved udsaltning af den vandige fase og yderligere ekstraktion.

B. 5-(7-methoxy-8-quinolyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion d)

30 Produktet fra A ovenfor (0,74 g, 2,7 mmol) blev forenet med 30 ml methanol og 15 ml 5% natriumhydrogencarbonat.

Man tilsatte dråbe for dråbe natriummetaperiodat (1,15 g, 5,4 mmol) i 15 ml vand. Efter omrøring i 3 timer ved stuetemperatur blev reaktionsblandingen udslukt med vand, gjort sur til pH 2-3 og ekstraheret med to portioner
 5 ethylacetat. Ekstrakterne blev forenet, tørret og ind-
 dampet til tørhed (360 mg). Omkrystallisation fra vand
 førte til det rensede i overskriften nævnte produkt (100
 mg; smp. 207 - 208°C).

Elementæranalyse for $C_{13}H_9N_2O_3 \cdot 1,2H_2O$:

10 Beregnet: C 59,40 - H 4,34 - N 10,66
 Fundet : C 59,33 - H 4,01 - N 10,66.

EKSEMPEL 9

A. 5-hydroxy-5-(1-methyl-2-pyrrolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrion

15 Alloxanhydrat (3,2 g, 0,02 mol) blev opløst i 50 ml ethanol ved opvarmning. Man tilsatte 1-methylpyrrol (1,6 g, 0,02 mol), og blandingen blev varmet i 5 minutter på dampbad, medens den blev gennemstrømmet af hydrogenchlorid. Efter
 20 henstand ved stuetemperatur i 0,5 time blev reaktionsblan-
 dingen inddampet til tørhed, og inddampningsresten blev tri-
 tureret med vand til dannelse af den i overskriften nævnte
 forbindelse i form af et fast stof [2,9 g; m/e 223; Rf
 0,5 (1:1 ethylacetat:hexan/5% eddikesyre)].

B. 5-(1-methyl-2-pyrrolyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

25 Det i A ovenfor fremstillede produkt (2,8 g) blev for-
 enet med 25 ml 1N natriumhydroxid og opvarmet på damp-
 bad i 30 minutter, på hvilket tidspunkt fuldstændig op-
 løsning var indtrådt. Ved udsyring udfældedes en gummi,
 der blev til fast stof ved tritureret med vand (1,2 g). Om-
 30 krystallisation fra methanol-ether førte til rensat for-

bindelse som beskrevet i overskriften [0,7 g; smp. 108-114°C (dekomponering); m/e 180].

Elementæranalyse for $C_8H_8O_3N_2$:

Beregnet: C 53,33 - H 4,48 - N 15,55

5 Fundet : C 53,16 - H 4,72 - N 15,28.

EKSEMPEL 10

A. 5-hydroxy-5-(1-ethyl-2-pyrrolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrion

10 Kaliumpyrrol [J. Chem. Soc., p. 52 (1931); 1 g; 0,01 mmol] blev bragt i opslæmning i 5 ml tetrahydrofuran. Man tilsatte ethyliodid (1 ml, 0,012 mol), idet man iagt- tog en svag exotherm reaktion. Blandingen blev omrørt i 0,5 time, opvarmet til tilbagesvaling i 0,5 time, afkølet til stuetemperatur, fortyndet med 15 ml vand og ekstrahe- 15 ret med 10 ml ether. Etherekstrakten blev vasket med 5 ml vand, derpå blev den sat til alloxanhydrat (1,6 g), der var blevet opløst i 25 ml ethanol under opvarmning. Etheren blev kogt af, og den ethanoliske inddampningsrest blev holdt under tilbagesvaling i 0,5 time og derpå inddampet til en 20 vandopløselig gummi. Gummien blev opløst i 25 ml ethylacetat, vasket med to portioner på 10 ml vand og geninddampet til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en gummi (0,6 g, m/e 237).

B. 5-(1-ethyl-2-pyrrolyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

25 Den i A ovenfor beskrevne fremgangsmåde blev gentaget i tre gange så stor målestok. Det oprindelige isole- rede reaktionsprodukt i gummiform (0,03 mol pyrimidintri- on) blev omrørt i 0,5 time med 60 ml 1N natriumhydroxid, derpå blev det gjort surt med koncentreret saltsyre og eks-

traheret med ethylacetat. Ekstrakten blev filtreret fra uopløselige urenheder og opkoncentreret til en gummi (2,2 g). Gummien blev kromatograferet over 100 ml silicagel med 1:1 ethylacetat:hexan som elueringsmiddel og overvågning ved TLC. Tidlige fraktioner indeholdt det ønskede reaktionsprodukt; sådanne fraktioner blev forenet og indampet til en olie, der krystalliserede ved henstand. Triturering med vand gav det rensede i overskriften nævnte produkt (170 mg; smp. 90-93°C; m/e 194).

10 Elementæranalyse for $C_9H_{10}O_3N_2 \cdot 0,25H_2O$:

Beregnet: C 54,40 - H 5,32 - N 14,10

Fundet : C 54,37 - H 5,16 - N 13,76.

EKSEMPEL 11

15 A. 5-hydroxy-5-[1-(1-butyl)-2-pyrrolyl]-2,4,6-(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

Man forenede kaliumpyrrol (3,0 g, 0,03 mol), 1-iodbutan (9,2 g, 0,05 mol) og 10 ml tetrahydrofuran, og blandingen blev tilbagesvalet i 1,5 timer, på hvilket tidspunkt reaktionsblandingen var blevet en tyk masse. Reaktionsblandingen blev fortyndet med 30 ml vand og ekstraheret med 35 ml ether. Etheren blev tilbagevasket med vand og derpå sat til en opløsning af vandfrit alloxan (4,8 g, 0,03 mol) i 50 ml ethanol fremstillet ved opvarmning. Etheren blev afdestilleret, man tilsatte 6N saltsyre (5 ml, 0,03 mol) og blandingen blev tilbagesvalet i 3 minutter, afkølet, indampet til en gummiart og tritureret med vand til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse [5,1 g; smp. 135°C (dekomponering); m/e 265].

B. 5-[1-(1-butyl)-2-furyl]oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

30 Produktet fra A ovenfor (5,1 g, 0,019 mol) blev forenet

med 1N natriumhydroxid (38 ml, 0,038 mol) og omrørt ved
stuetemperatur i 10 minutter. Reaktionsblandingen blev
filtreret, vasket med ether, afkølet i et isbad, gjort
sur med koncentreret saltsyre og ekstraheret med tre
5 portioner ethylacetat. De organiske ekstrakter blev
forenet, vasket med saltvand, tørret over vandfrit na-
triumsulfat og inddampet til gummiagtig fast bestand-
del. Sidstnævnte blev kromatograferet over silicagel
med ethylacetat som elueringsmiddel og overvågning ved
10 TLC til dannelsen af et delvis rensede produkt, der blev iso-
leret i form af en olie (950 mg). Denne blev igen kromato-
graferet under anvendelse af 1:1 ethylacetat:hexan som elu-
eringsmiddel, hvilket førte til det rensede i overskriften
nævnte reaktionsprodukt i form af en olie (0,59 g; m/e
15 222; R_f 0,72 (ethylacetat)).

Elementæranalyse for $C_{11}H_{14}O_3N_2 \cdot 0,5H_2O$:

Beregnet: C 57,38 - H 6,57 - N 12,17

Fundet : C 57,40 - H 6,35 - N 12,15.

EKSEMPEL 12

20 Natrium-5-[1-(1-butyl)-2-furyl]oxazolidin-2,4-dion (bi-
reaktion h)

Produktet fra det forudgående eksempel (370 mg, 1,66
mmol) blev opløst i 5 ml methanol. Man tilsatte natrium-
hydrogencarbonat (90 mg, 1,66 mmol). Den derved opnåede
25 opløsning blev inddampet til tørhed, og den faste ind-
dampningsrest blev tritureret med ether til dannelsen af
den i overskriften nævnte forbindelse [300 mg; smp. 123-
126°C (dekomponering); TLC mobilitet med 1:1 ethylacetat:
hexan/5% eddikesyre som elueringsmiddel var identisk med
30 den frie baseform].

EKSEMPEL 13A. 5-hydroxy-5-(1-phenyl-2-pyrrolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

Man blandede 1-phenylpyrrol (1,4 g, 0,01 mol), alloxan-
5 hydrat (1,6 g, 0,01 mol) og 50 ml ethanol, og blandingen
blev tilbagesvalet i 15 minutter. Man konstaterede ingen
omsætning ved TLC. Derpå blev tilsat 1N saltsyre (10 ml,
0,01 mol), og den sure blanding blev holdt under tilbage-
svaling i 15 minutter. Man konstaterede en ufuldstændig
10 omsætning ved TLC. En fornyet portion alloxanhydrat (1,6
g, 0,01 mol) blev tilsat, og blandingen blev holdt under
tilbagesvaling i yderligere 15 minutter, afkølet og ind-
dampet til tørhed. Triturering af inddampningsresten med
vand førte til den i overskriften nævnte forbindelse [2,3
15 g; m/e 285; smp. 232-234°C (dekomponering); Rf 0,3 (1:1
ethylacetat:hexan)].

Elementæranalyse for $C_{14}H_{11}O_4N_3 \cdot 0,25H_2O$:

Beregnet: C 58,01 - H 4,00 - N 14,50

Fundet : C 57,84 - H 4,05 - N 14,56.

20 B. 5-(1-phenyl-2-pyrrolyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

Produktet fra A ovenfor (1 g) blev opvarmet på damp-
bad i 20 minutter med 20 ml 1N natriumhydroxid. Blan-
dingen blev derpå afkølet i isbad, gjort sur med koncen-
treret saltsyre, og supernatanten blev dekanteret fra det
25 således dannede gummiagtige bundfald. Dette gummi blev op-
løst i ethylacetat, vasket med vand og inddampet til en
olie (0,47 g). Det vandige dekantat blev ligeledes eks-
traheret med ethylacetat, ekstrakten blev vasket tilbage
med vand og inddampet til dannelse af endnu en olie (0,28
30 g). De to oliefraktioner blev forenet, kromatograferet
over 150 ml silicagel med 1:1 ethylacetat:hexan som elue-

ringsmiddel og overvågning ved TLC. De tidlige fraktioner, der indeholdt reaktionsproduktet, blev forenet, inddampet til en olie (410 mg), og olien udkrystalliseret fra ether-hexan til dannelse af oprenset i overskriften nævnte reaktionsprodukt [280 mg; smp. 130-132°C; m/e 242; Rf 0,47 (1:1 ethylacetat:hexan)].

Elementæranalyse for $C_{13}H_{10}O_3N_2$:

Beregnet: C 64,46 - H 4,16 - N 11,57

Fundet : C 64,40 - H 4,35 - N 11,56.

10

EKSEMPEL 14

A. 5-hydroxy-5-(1-methyl-3-indolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrion

Man blandede alloxanhydrat (1,6 g, 0,01 mol), 1-methylindol (1,3 g, 0,01 mol) og ethanol (50 ml), og blandingen blev holdt under tilbagesvaling i 0,5 time, hvorpå den blev opkoncentreret til halvt rumfang, fortyndet med vand, og det således dannede reaktionsprodukt indvundet ved filtrering [2,7 g, Rf 0,5 (1:1 ethylacetat:hexan/5% eddikesyre)].

B. 5-(1-methyl-3-indolyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

Produktet fra A ovenfor (2 g) blev opvarmet på dampbad i 15 minutter med 35 ml 1N natriumhydroxid. Reaktionsblandingen blev afkølet til stuetemperatur, gjort sur til pH 1 med koncentreret saltsyre og dekanteret fra en lille mængde gummi (130 mg). Dekantatet blev renset ved filtrering. Kølet i isvand, og de således opnåede faste bestanddele (330 mg) blev indvundet ved filtrering. Filtratet blev ekstraheret med ethylacetat; ekstrakten blev vasket tilbage med vand og inddampet til faste bestanddele (0,61 g). De faste produkter blev forenet og omkrystalliseret fra ethylacetat-hexan til dannelse af

den i overskriften nævnte forbindelse (0,33 g; smp. 152-153,5°C).

Elementæranalyse for $C_{12}H_{10}O_3N_2 \cdot 0,125H_2O$:

Beregnet: C 61,99 - H 4,45 - N 12,05

5 Fundet : C 61,99 - H 4,45 - N 12,02.

EKSEMPEL 15

A. 5-hydroxy-5-(5-brom-3-indolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrion

10 Man opløste under opvarmning alloxanhydrat (1,6 g, 0,01 mol) i 40 ml ethanol. Man tilsatte 5-bromindol (1,96 g, 0,01 mol), og opvarmning nær tilbagesvalingstemperaturen blev fortsat 15 minutter. TLC indikerede ikke, at der var indtruffet en omsætning. Man tilsatte 1N saltsyre (10 ml), medens man holdt reaktionsblandingen nær tilbagesvalingstemperaturen. Efter 10 minutters forløb blev reaktionsblandingen opkoncentreret til våde faste bestanddele. Triturering af disse våde faste bestanddele med vand førte til den i overskriften nævnte forbindelse [3,17 g, smp. 250°C; Rf 0,45 (1:1 ethylacetat:hexan/5% eddikesyre); Rf 0,3 (1:1 ethylacetat:hexan/5% eddikesyre)].

B. 5-(5-brom-3-indolyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

25 Produktet fra A ovenfor (3,1 g) blev opvarmet på dampbad med 50 ml 1N natriumhydroxid i 15 minutter og derpå kølet, og råproduktet (1,25 g) blev udfældet ved, at man gjorde sur med koncentreret saltsyre. Kromatografering på silicagel under anvendelse af 1:1 ethylacetat:hexan som elueringsmiddel og overvågning ved TLC førte til det oprensede i overskriften nævnte reaktionsprodukt [0,41 g; smp. 185-189°C; Rf 0,55 (1:5 ethylacetat:hexan/5% eddikesyre)].

Elementæranalyse for $C_{11}H_7O_3N_2Br$:

Beregnet: C 44,76 - H 2,38 - N 9,49

Fundet : C 45,10 - H 2,68 - N 9,58.

EKSEMPEL 16

5 A. 5-hydroxy-5-(2-thiazolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidin-
trion

Thiazol (1,7 g, 0,02 mol) blev opløst i tetrahydrofuran (35 ml) og kølet til -60°C . Derpå blev tilsat dråbe for dråbe igennem 20 minutter butyllithium (9 ml med styrken 2,4M i hexan, 0,0216 mol), og reaktionsblandingen blev omrørt i yderligere 30 minutter ved -60°C . På denne måde dannedes 2-thiazolyllithium. Vandfrit alloxan (3 g, 0,021 mol) blev opløst i 20 ml tetrahydrofuran og tilsat dråbe for dråbe i løbet af 20 minutter, idet man holdt temperaturen ved -60°C . Den underomrøring værende reaktionsblanding blev opvarmet til stuetemperatur i løbet af 30 minutter og derpå igen kølet til 0°C . Man tilsatte i portioner 1N saltsyre (25 ml), og den således udslukkede reaktionsblanding blev ekstraheret med 50 ml ethylacetat. Ethylacetatekstrakten blev vasket tilbage med 15 ml vand, tørret over vandfrit natriumsulfat, filtreret og indampet til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse [1,9 g; m/e 227; Rf 0,4 (1:1 ethylacetat:hexan/5% eddikesyre)].

B. 5-(2-thiazolyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

25 Den i A ovenfor fremstillede forbindelse (1,37 g) blev omrørt ved stuetemperatur sammen med 24 ml 1N natriumhydroxid. Reaktionsblandingen fik lov til at henstå i 25 minutter, blev gjort sur med 3 ml iseddikesyre og ekstraheret med to portioner hver 50 ml ethylacetat.

30 Ekstrakterne blev tørret hver for sig over natriumsulfat, filtreret og indampet til faste bestanddele, idet

den første gav 184 mg, den anden 85 mg. Disse faste stoffer blev forenet og kromatograferet over 50 ml silica-gel med 1:1 ethylacetat:hexan/5% eddikesyre som elueringsmiddel og overvågning ved TLC. Fraktioner indeholdende rent reaktionsprodukt blev forenet, inddampet til tørhed, og inddampningsresten tritureret med hexan til dannelse af rent i overskriften nævnte reaktionsprodukt (155 mg; smp. 150 - 152°C).

Elementæranalyse for $C_6H_4O_3N_2S$:

10 Beregnet: C 39,13 - H 2,19 - N 15,21
 Fundet : C 39,53 - H 2,52 - N 14,95.

EKSEMPEL 17

A. 5-hydroxy-5-(2-benzthiazolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrion

15 Under anvendelse af fremgangsmåden i eksempel 16A omdannede man benzothiazol (2,7 g, 0,02 mol) til dets 2-lithium-derivat, som man derpå omsatte med vandfrit alloxan til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse, der i første omgang blev isoleret i form af en olie. Denne blev udkrystalliseret ud fra ether-hexan [2,2 g; R_f 0,55 (1:1 ethylacetat:hexan/5% eddikesyre)].

B. 5-(2-benzthiazolyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

25 Reaktionsproduktet fra foregående eksempel (2,15 g) blev omrørt i 30 minutter med 30 ml 1N natriumhydroxid. Reaktionsblandingen blev ekstraheret med ether, og produktet (0,46 g) blev udfældet ved, at man gjorde det vandige lag surt med 6N saltsyre. Kromatografering over 50 ml silica-gel med 1:1 ethylacetat:hexan/5% eddikesyre som elueringsmiddel og overvågning ved TLC efterfulgt af omkrystallisation ud fra acetone-isopropylether førte til det rensede i

overskriften beskrevne produkt [110 mg, smp. 214 - 216°C (dekomponering)].

Elementæranalyse for $C_{10}H_6O_3N_2S$:

Beregnet: C 51,29 - H 2,58 - N 11,96

5 Fundet : C 51,51 - H 2,99 - N 12,21.

EKSEMPEL 18

A. 2-(6-chlor-8-chromanyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

6-chlorchroman-8-carbaldehyd (7 g, 0,036 mol) i 70 ml methylenchlorid blev afkølet til 0-5°C. Man tilsatte zinkiodid
10 (100 mg) efterfulgt af dråbevis tilsætning af trimethylsilylcarbonitril (4,26 g, 0,043 mol). Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 64 timer og derpå vasket i rækkefølge med tre portioner mættet natriumhydrogencarbonat og en portion saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og indampet til dannelse af den i
15 overskriften nævnte forbindelse i form af en olie [9,5 g; IR(CH₂Cl₂) 2857, 1479, 1215, 1190, 1060 cm⁻¹].

B. Ethyl-1-(6-chlor-8-chromanyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (II)

20 Produktet fra A ovenfor (9,2 g) i 15 ml ethanol sattes dråbevis til kold (0-5°C) mættet ethanolisk hydrogenchlorid (250 ml), idet man holdt temperaturen under 10°C. Blandingen blev omrørt ved 0-5°C i 35 minutter og derpå indampet til en olie. Udkrystallisation fra ethanol-
25 ether førte til den i overskriften nævnte forbindelse (5,7 g; smp. 125 - 127°C (dekomponering); m/e 271/269].

C. 5-(6-chlor-8-chromanyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Produktet fra B ovenfor (5,4 g, 18,6 mmol) blev bragt

i suspension i 250 ml tetrahydrofuran, afkølet i et is-
vandbad, og der blev tilsat triethylamin (6,01 g, 0,06
mol). Den kolde blanding blev gennemstrømmet med phosgen
i 30 minutter, omrørt ved stuetemperatur i 1 time og
5 derpå hældt ud i 1 liter knust is. Den udslukte reak-
tionsblanding blev ekstraheret med tre portioner methylen-
chlorid. De samlede ekstrakter blev vasket med saltvand,
tørret over vandfrit magnesiumsulfat og inddampet til faste
bestanddele. Inddampningsresten blev omkrystalliseret ud
10 fra toluen til dannelsen af det rensede i overskriften nævn-
te produkt (3,28 g, smp. 170-172°C, m/e 269/267).

Elementæranalyse for $C_{12}H_{10}O_4NCl$:

Beregnet: C 53,84 - H 3,77 - N 5,23

Fundet : C 53,73 - H 3,83 - N 5,48.

15

EKSEMPEL 19

A. 2-(6-fluor-8-chromanyl)-2-trimethylsiloxymethylnitril

Under anvendelse af fremgangsmåden i eksempel 18A omdannede
man 6-fluorchroman-8-carbaldehyd (3,2 g, 0,0178 mol) til
den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie
20 [4,51 g, m/e 279; IR(CHCl₂) 1498, 1205, 1066 cm⁻¹].

B. Ethyl-1-(6-fluor-8-chromanyl)-1-hydroxymethancarboximi-
dat, hydrochlorid (II)

Idet man anvendte en reaktionstid på 1 time ved 0-5°C,
anvendte man den i eksempel 18B beskrevne fremgangsmåde
25 til omdannelse af produktet fra A ovenfor (4,4 g) til
den i overskriften nævnte forbindelse [4,1 g; smp. 122-126°C
(dekomponering); m/e 253].

C. 5-(6-fluor-8-chromanyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Ved proceduren fra eksempel 18C, omdannede man produktet fra B ovenfor (3,9 g, 0,0134 mol) til det rå i overskriften nævnte reaktionsprodukt. De urensede faste stoffer blev opløst i 1N natriumhydroxid og ekstraheret med to portioner ether. Produktet blev genudfældet ved lanagsom tilsætning af det basiske, vandige lag til overskud af 3N saltsyre. Omkrystallisation ud fra toluen førte til rensat forbindelse som anført i overskriften [2,73 g, smp. 174-176°C; m/e 251].

Elementæranalyse for $C_{12}H_{10}O_4NF$:

Beregnet: C 57,37 - H 4,01 - N 5,58

Fundet : C 57,74 - H 3,91 - N 5,40.

EKSEMPEL 20

15 A. 2-(5-chlor-2,3-dihydro-7-benzo[b]furanyl)-2-trimethylsilyloxyethannitril

Man opløste 5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-carbaldehyd (900 mg, 4,9 mmol) i 25 ml ether. Man tilsatte zinkiodid (20 mg) og derpå trimetylsilylcarbonitril (970 mg, 9,8 mmol), og blandingen blev omrørt i 16 timer ved stuetemperatur, derpå fortyndet med 50 ml ether, vasket med tre portioner mættet natriumhydrogencarbonat og en portion saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie [1,4 g; m/e 283/281; IR($CHCl_3$) 1479, 1457, 1435, 1180, 866, 848 cm^{-1}].

B. Ethyl-1-(5-chlor-2,3-dihydro-7-benzo[b]furanyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (II)

Ved proceduren fra eksempel 18B blev den i A ovenfor

fremstillede forbindelse (1,37 g) omdannet til den her i overskriften nævnte forbindelse. De oprindeligt isolerede faste stoffer blev udrørt igen to gange i ether til opnåelse af det rensede produkt [1,28 g; smp. 149-152°C (dekomponering); m/e 257/255; IR(KBr) 3162, 2875, 1650, 1524, 1458 cm⁻¹].

C. 5-(5-chlor-2,3-dihydro-7-benzo[b]furanyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Ved proceduren fra eksempel 18C blev den i B ovenfor fremstillede forbindelse omdannet til ud fra toluen omkrystalliseret forbindelse som angivet i overskriften [630 mg; smp. 197-199°C; m/e 255/253; IR(KBr) 3084, 1833, 1810, 1746 cm⁻¹].

EKSEMPEL 21

15 A. 2-(3-methyl-5-isoxazolyl)-2-trimethylsilylethannitril

Under anvendelse af fremgangsmåden i eksempel 18A omdannede man 3-methylisoxazol-5-carbaldehyd (3,4 g, 0,03 mol) til den i overskriften nævnte forbindelse, der blev isoleret i form af en olie (6,5 g, intet aldehyd-proton målt ved NMR).

B. Ethyl-1-hydroxy-1-(3-methyl-5-isoxazolyl)methancarboximidat, hydrochlorid (II)

Den i A ovenfor fremstillede forbindelse (6,5 g) blev opløst i kold med hydrogen mættet ethanol (50 ml) og holdt ved 5°C i 16 timer. Den i overskriften nævnte forbindelse blev indvundet ved filtrering (3,3 g, smp. 119 - 121°C).

C. 5-(3-methyl-5-isoxazolyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Under anvendelse af fremgangsmåden i eksempel 18C blev den i B ovenfor fremstillede forbindelse (2,2 g) omdannet til den i overskriften nævnte forbindelse. Efter udslukning i knust is blev reaktionsproduktet ekstraheret over i ether, de forenede ekstrakter blev tørret og inddampet til en olie (1,4 g). Yderligere ekstraktion med ethylacetat og inddampning førte til en yderligere portion olie (0,4 g). Olieportionerne blev forenet og fordelt imellem 25 ml 1N natriumhydroxid og 25 ml ether. Den basiske, vandige fase blev frasepareret, gjort sur med koncentreret saltsyre og ekstraheret med 25 ml ethylacetat. Ethylacetatekstrakten blev tilbagevasket med vand, inddampet til tørhed, inddampningsresten blev tritureret med ether (146 mg, smp. 173-175°C). Ethertrituratet blev inddampet til tørhed og tritureret med en frisk portion ether (238 mg, smp. 175-177°C).

EKSEMPEL 22

20 5-(5-chlor-2-ethoxy-3-pyridyl)oxazolidin-2,4-dion (bi-reaktion g)

5-(2-ethoxy-3-pyridyl)oxazolidin-2,4-dion (125 mg) blev bragt i suspension i 100 ml vand og opløst ved opvarmning til 56°C. Man boblede chlorin igennem den varme opløsning i 30 minutter, i løbet af hvilket tidsrum temperaturen langsomt faldt til 34°C, og der dannedes et bundfald. Reaktionsblandingen blev gennemskyllet med nitrogen i 30 minutter, og råproduktet blev udvundet ved filtrering (101 mg, smp. 119 - 124 °C). To omkrystallisationer fra 2:1 ethanol:vand førte til det rensede i overskriften nævnte produkt [24 mg; smp. 145-147°C; Rf 0,56 (1:1 ethylacetat:chloroform); m/e 256].

EKSEMPEL 23A. 2-(3-furyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Til en blanding af 3-furaldehyd (1,92 g, 20 mmol) og ca. 100 mg zinkiodid i 25 ml ether blev tilsat dråbe for dråbe
5 trimethylsilylcarbonitril (4,74 g, 48 mmol). Blandingen blev omrørt i ca. 16 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev vasket i rækkefølge med mættet natriumhydrogencarbonat, vand og saltvand, tørret over vandfrit natriumsulfat, filtreret og inddampet under vakuum til dannel-
10 se af 2-(3-furyl)-2-trimethylsiloxyethannitril [2,2 g, pNMR/ CDCl_3/δ : 0,2 (s, 9H); 5,4 (s, 1H); 6,4 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,5 (m, 1H)].

B. Ethyl-1-hydroxy-1-(3-furyl)methancarboximidat, hydrochlorid (II)

15 2-(3-furyl)-2-trimethylsiloxyethannitril (1,0 g) blev opløst i 10 ml med hydrogenchlorid mættet ethanol ved 0-5°C. Den derved opnåede opløsning blev holdt ved ca. 5°C i 16 timer. Reaktionsblandingen blev opkoncentreret til cirka halvt rumfang og fortyndet med ether. Filtrering med ethervaskning
20 førte til ethyl-1-hydroxy-1-(3-furyl)methancarboximidat, hydrochlorid (746 mg; smp. 113-115°C; m/e 169).

C. 5-(3-furyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Ethyl-1-hydroxy-1-(3-furyl)methancarboximidat, hydrochlorid (1,5 g, 7,5 mmol) blev forenet med 50 ml tetrahydrofuran samt triethylamin (2,21 g, 21,9 mmol) og afkølet
25 til 10°C. Gennem den nedkølede reaktionsblanding gennembobledes i 20 minutter phosgen. Efter omrøring af blandingen i yderligere 30 minutter gennemboblede man nitrogen gennem blandingen i 10 minutter. Reaktionsblandingen
30 blev langsomt hældt ud i 100 g knust is. Reaktionsproduk-

tet blev ekstraheret over i to portioner ether, og råproduktet blev isoleret i form af en olie ved inddampning. Olien blev opløst i 5 ml 1N natriumhydroxid og ekstraheret med ether. Den basiske, vandige fase blev gjort sur og ekstraheret med frisk ether. Reaktionsproduktet blev isoleret som et gummiagtigt fast stof (600 mg) ved inddampning af den sidst omtalte etherekstrakt. Triturering med chloroform førte til renset 5-(3-furyl)oxazolidin-2,4-dion (104 mg; smp. 86-88°C; m/e 167). Tilsætning af hexan til chloroform-trituratet førte til endnu en portion af reaktionsproduktet (66 mg; smp. 86-88°C; m/e 167).

Elementæranalyse for $C_7H_5O_4N$:

Beregnet: C 50,31 - H 3,01 - N 8,38

Fundet : C 49,97 - H 3,13 - N 8,37.

15

EKSEMPEL 24

A. 2-(5-chlor-2-furyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Man opløste 5-chlor-2-furaldehyd (2,7 g, 21 mmol) i 30 ml ether. Der blev tilsat trimethylsilylcarbonitril (6,3 ml, 50 mmol) og zinkiodid (cirka 50 mg), og blandingen blev omrørt i 1,5 timer ved stuetemperatur, på hvilket tidspunkt analyse ved TLC (hexan:ethylacetat 8:1) indikerede en fuldstændig omsætning. Opkoncentrering til tørhed førte til 2-(5-chlor-2-furyl)-2-trimethylsiloxyethannitril i form af en olie (5,5 g; 1H NMR/ $CDCl_3$ /delta: 0,3 (s, 9H); 5,4 (s, 1H); 6,1 (d, 1H); 6,5 (s, 1H).

B. Ethyl-1-(5-chlor-2-furyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (II)

Man opløste 2-(5-chlor-2-furyl)-2-trimethylsiloxyethannitril (2,3 g) i med hydrogenchlorid mættet ethanol (25 ml) ved 0°C. Op-løsningen blev holdt i 2,5 timer ved ca. 5°C og derpå op-

koncentreret til en olie. Triturering med 20 ml ether førte til krystallinsk ethyl-1-(5-chlor-2-furyl)-1-hydroxyethancarboximidat, hydrochlorid (1,2 g; smp. 112-114°C; m/e 203).

5 C. 5-(5-chlor-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Ethyl-1-(5-chlor-2-furyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (1,2 g, 5 mmol) blev bragt i suspension i 50 ml tetrahydrofuran og afkølet i et isbad. Efter tilsætning af triethylamin (12,1 ml, 15 mmol) blev phosgen gennemboblet i reaktionsblandingen i 20 minutter, idet man holdt temperaturen ved 10-20°C. Blandingen blev gennemskyllt med nitrogen og langsomt hældt ud i 100 ml knust is. Den druknede reaktionsblanding blev ekstraheret med 100 ml ether, og etheren blev tilbage-ekstraheret med saltvand og opkoncentreret til en olie. Olien blev opløst i 15 ml frisk ether, opløsningen blev renset til tørhed og ekstraheret med 10 ml 1N natriumhydroxid. Den basiske ekstrakt blev gjort sur med saltsyre, og reaktionsproduktet blev ekstraheret over i ethylacetat. Efter tilbage-ekstrahering med vand blev ethylacetatlaget opkoncentreret til en olie (55 mg). En del af denne olie (500 mg) blev kromatograferet over ca. 50 ml silicagel med 5:1 hexan:ethylacetat indeholdende 5% eddikesyre som elueringsmiddel. Søjlen blev overvåget ved TLC (samme elueringsmiddel). Sent eluerede fraktioner, der indeholdt reaktionsproduktet, blev forenet, inddampet til tørhed og tritureret med hexan, hvilket førte til 5-(5-chlor-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion (177 mg; smp. 112-114°C; m/e 201; Rf 0,25 (5:1 hexan:ethylacetat med 5% eddikesyre)).

30 Elementæranalyse for $C_7H_4O_4NCl$:

Beregnet: C 41,71 - H 2,00 - N 6,95

Fundet : C 41,80 - H 2,21 - N 6,77.

EKSEMPEL 25A. 2-(5-brom-2-furyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Man opløste 5-brom-2-furaldehyd (1,1 g, 6 mmol) i 50 ml ether. Der blev tilsat en katalytisk mængde (ca. 50 mg) zinkiodid, og derpå blev tilsat dråbe for dråbe trimethylsilylcarbonitril (746 mg, 1,2 ækvivalenter). Reaktionen blev overvåget ved IR (forsvinden af typisk carbonylabsorption) og ved pNMR (forsvinden af typisk aldehyd proton). Efter 60 minutter ved stuetemperatur blev reaktionsblandingen vasket med mættet natriumhydrogencarbonat, to gange med vand og til sidst med saltvand, tørret over vandfrit natriumsulfat og indampet til dannelse af 2-(5-brom-2-furyl)-2-trimethylsiloxymethannitril i form af en olie [1,2 g; pNMR/ CDCl_3 /delta: 0,3 (s, 9H); 5,6 (s, 1H); 6,4 (d, 1H); 6,6 (d, 1H)].

B. Ethyl-1-(5-brom-2-furyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (II)

Idet man fulgte fremgangsmåden i eksempel 23B, med undtagelse af at reaktionsblandingen ikke blev opkoncentreret før tilsætningen af ether, omdannede man 2-(5-brom-2-furyl)-2-trimethylsiloxymethannitril (1,2 g) til ethyl-1-(5-brom-2-furyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (480 mg; smp. 120-122°C; m/e 247, 249). En mindre ren anden portion (235 mg, smp. 104-106°C) blev indvundet ved indampning af moderluden og tritureret af indampningsresten med ether.

C. 5-(5-brom-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Ethyl-1-(5-brom-2-furyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (982 mg, 3,4 mmol) blev omdannet til 5-(5-brom-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion [126 mg, smp. 126-129°C, m/e

245, 247, Rf 0,2 (5:1 hexan:ethylacetat med 5% eddikesyre) , idet man anvendte den i eksempel 23C angivne fremgangsmåde.

EKSEMPEL 26

A. 2-(3-brom-2-furyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

- 5 Under anvendelse af fremgangsmåden i eksempel 23A omsatte man 3-brom-2-furaldehyd (1,75 g, 10 mmol) i 50 ml ether med trimethylsilylcarbonitril (8,8 ml, 70 mmol) i nærvær af ca. 100 mg zinkiodid. Efter afslutningen af den 16 timer lange reaktionsperiode blev ether-supernatanten de-
- 10 kanteret fra de faste bestanddele og inddampet til tørhed til dannelse af 2-(3-brom-2-furyl)-2-trimethylsiloxylethannitril [3 g, Rf 0,7 (3:1 hexan:ethylacetat)].

B. Ethyl-1-(3-brom-2-furyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (II)

- 15 Man opløste 2-(3-brom-2-furyl)-2-trimethoxysilylethannitril (6,8 g) i 70 ml af med hydrogenchlorid mættet ethanol ved 0°C, og man holdt blandingen ved ca. 15°C i 2 timer. Opkoncentrering til tørhed og triturerering med acetone førte til ethyl-
- 20 1-(3-brom-2-furyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid [4,4 g, smp. 117-119°C (dekomponering)].

C. 5-(3-brom-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

- Ved proceduren fra eksempel 24C med undtagelse af, at man boblede phosgen ind i reaktionsblandingen ved 0-10°C, omdannede man ethyl-1-(3-brom-2-furyl)-1-hydroxymethan-
- 25 carboximidat, hydrochlorid (4,4 g) til renset 5-(3-brom-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion [847 mg; smp. 128-130°C; Rf 0,20 (5:1 hexan:ethylacetat indeholdende 5% eddikesyre)].

Elementæranalyse for $C_7H_4O_4NBr$:

Beregnet: C 34,16 - H 1,63 - N 5,69

Fundet : C 34,30 - H 1,88 - N 5,67.

EKSEMPEL 27

5 A. 2-(2-furyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Man afkølede 2-furaldehyd (24 g, 0,25 mol) til 0-5 °C, derpå tilsatte man zinkiodid (500 mg), og blandingen blev holdt under omrøring. Man tilsatte dråbe for dråbe trimethylsilylcarbonitril (30 ml). Blandingen fik lov til at varme op til stuetemperatur, og blev holdt i ca. 64 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev fortyndet med methylenchlorid, ekstraheret to gange med mættet natriumhydrogencarbonat, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, behandlet med aktivkul, filtreret og inddampet til dannelse af 2-(2-furyl)-2-trimethylsiloxymethannitril i form af en olie [36 g, 74%; $pNMR/CDCl_3/\delta$: 0,2 (s, 9H); 5,6 (s, 1H); 6,4 (m, 1H); 6,6 (m, 1H); 7,4 (d, 1H)].

B. Ethyl-1-(2-furyl)-1-hydroxymethancarboximidat (II)

Ved proceduren fra eksempel 23B omsatte man 2-(2-furyl)-2-trimethylsiloxymethannitril (15 g) med hydrogenchlorid mættet ethanol, med undtagelse af at man anvendte en reaktionstid på ca. 2 timer. Råproduktet blev isoleret ved inddampning af reaktionsblandingen til en olie. Olien blev fordelt imellem 400 ml chloroform og mættet natriumhydrogencarbonat. Chloroformen blev vasket to gange med frisk mættet natriumhydrogencarbonat, vasket en gang med saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og opkoncentreret til dannelse af ethyl-1-(2-furyl)-1-hydroxymethancarboximidat i form af en olie [10,6 g, 81%; $pNMR/CDCl_3/\delta$: 1,3 (t, 3H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 1H); 4,8-5,2 (m, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,3 (d, 1H)].

C. 5-(2-furyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Man opløste ethyl-1-(2-furyl)-1-hydroxymethancarboximidat (10,5 g, 6,2 mmol) i 125 ml af under omrøring værende tetrahydrofuran og afkølede til 0-5°C. Derpå tilsatte

5 man triethylamin (12,5 g, 0,124 mol), og den kolde opløsning blev derpå gennemstrømmet med phosgen i 35 minutter, opvarmet til stuetemperatur og omrørt i yderligere 16 timer. Reaktionsblandingen blev langsomt hældt ud i 1 liter is og vand. Reaktionsproduktet blev ekstraheret over i

10 tre portioner ethylacetat. Ekstrakterne blev forenet, og reaktionsproduktet blev ekstraheret i fire portioner 1N natriumhydroxid. De samlede vandige ekstrakter blev gjort sure med 6N saltsyre, og reaktionsproduktet blev ekstrahe-

15 ret over i fire portioner chloroform. De samlede chloroformekstrakter blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat, behandlet med aktivkul, filtreret og inddampet til dannelse af råproduktet i form af en olie (2,1 g). Søjle-

kromatografi over 100 g silicagel med 2:1 chloroform: ethylacetat som elueringsmiddel og i 10 ml fraktioner, der

20 blev overvåget ved TLC, førte efter inddampning af fraktionerne 36-48 til rensat 5-(2-furyl)oxazolidin-2,4-dion (281 mg; smp. 99-102°C; m/e 167). Omkrystallisation fra toluen førte til et højere rensat produkt (235 mg, smp. 101-103°C).

25 Elementæranalyse for $C_7H_5O_4N$:

Beregnet: C 50,31 - H 3,02 - N 8,38

Fundet : C 50,41 - H 3,25 - N 8,28.

EKSEMPEL 28

30 A. 5-hydroxy-5-(3-methoxy-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

Man sammenblandede 3-methoxyfuran (3,5 g, ca. 50% rent frem-

- stillet i præparation 10), alloxanhydrat [5,5-dihydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (4,8 g] og 25 ml ethanol, og blandingen blev holdt under tilbagesvaling i 1 time. Reaktionsblandingen blev kølet til stuetemperatur og blev koncentreret til tørhed. Triturering af inddampningsresten med 25 ml vand førte til 5-hydroxy-5-(3-methoxy-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion [1,9 g, smp. 120-130 (dekomponering) m/e 240].

B. 5-(3-methoxy-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

- 10 5-hydroxy-5-(3-methoxy-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (1,7 g) blev omrørt i 20 minutter med 1N natriumhydroxid (14 ml, 14 mmol). Reaktionsblandingen blev gjort sur med eddikesyre, og reaktionsproduktet blev ekstraheret over i ethylacetat og isoleret i sin rå
- 15 form ved inddampning til en olie. Kromatografering over ca. 100 ml silicagel overvåget ved TLC førte til 5-(3-methoxy-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion [470 mg, smp. 102-104°C, Rf 0,6 (1:1 hexan:ethylacetat med 5% eddikesyre)].

EKSEMPEL 29

- 20 A. 2-(5-phenyl-2-thienyl)-2-trimethylsiloxymethannitril

- Man omsatte 5-phenyl-2-thienaldehyd (0,9 g) i 35 ml ether med 1 ml trimethylsilylcarbonitril i nærvær af ca. 500 mg zinkiodid. Efter 1 times omrøring ved stuetemperatur indikerede TLC, at omsætningen var tilendebragt. Inddampning til tørhed førte til 2-(5-phenyl-2-thienyl)-2-trimethylsiloxymethannitril [1,65 g, Rf 0,5 (5:1 hexan:ethylacetat med 5% eddikesyre)].

B. Ethyl-1-hydroxy-1-(5-phenyl-2-thienyl)methancarboximidat, hydrochlorid (II)

2-(5-phenyl-2-thienyl)-2-trimethylsiloxyethannitril (1,6 g) blev opløst i 30 ml kold med hydrogenchlorid mættet ethanol og holdt ved 0-5°C i ca. 17 timer. Reaktionsblandingen blev indampet til tørhed og tritureret med ethylacetat til dannelse af ethyl-1-hydroxy-1-(5-phenyl-2-thienyl)-methancarboximidat, hydrochlorid [0,9 g; pNMR/DMSO/delta: inkluderer 1,1 (3H); 4,0 (2H); 5,2 (1H); 6,5 (1H)].

10 C. 5-(5-phenyl-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Ethyl-1-hydroxy-1-(5-phenyl-2-thienyl)methancarboximidat, hydrochlorid (790 mg, 2,6 mmol) og triethylamin (1,4 ml, 10 mmol) blev bragt til omsætning med phosgen, og reaktionsproduktet blev isoleret i overensstemmelse med fremgangsmåderne i eksempel 12, med undtagelse af at elueringsmidlet ved kromatograferingen var 2:1 ethylacetat:hexan, hvilket førte til 5-(5-phenyl-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (172 mg, smp. 233-235°C).

Elementæranalyse for $C_{13}H_9O_3NS$:

20 Beregnet: C 60,23 - H 3,50 - N 5,40
Fundet : C 59,94 - H 3,65 - N 5,38.

EKSEMPEL 30

A. 2-(2-thienyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Under anvendelse af fremgangsmåden fra eksempel 27A blev 25 2-thenaldehyd (56,1 g, 46,8 ml, 0,5 mol) omsat igennem 16 timer med trimethylsilylcarbonitril (60 ml) i nærvær af zinkiodid (ca. 0,5 g), hvilket førte til 2-(2-thienyl)-2-trimethylsiloxyethannitril 8 form af en olie [92 g; m/e 211; pNMR/ $CDCl_3$ /delta: 0,2 (s, 9H); 5,8 (s, 1H); 6,9-

7,5 (m, 3H)].

B. Ethyl-1-hydroxy-1-(2-thienyl)methancarboximidat (II)

Man opløste 2-(2-thienyl)-2-trimethylsiloxyethannitril (45 g) i 450 ml absolut ethanol. Opløsningen blev kølet til 0-5°C og gennemstrømmet med hydrogenchlorid i 40 minutter. Blandingen blev holdt ved ca. 5°C i 16 timer og inddampet til tørhed. Inddampningsresten blev tritureret med fire 200 ml portioner ether, og den blev derpå fordelt mellem 400 ml methylenchlorid og mættet natriumhydrogencarbonat. Den organiske fase blev vasket to gange med mættet natriumhydrogencarbonat, behandlet med aktivkul, filtreret og opkoncentreret til dannelsen af ethyl-1-hydroxy-1-(2-thienyl)methancarboxylat i form af en olie, der størknede ved henstand [10 g; pNMR/CDCl₃/delta: 1,2 (t, 3H); 4,1 (q, 2H); 5,2 (s, 1H); 5,9 (s, 1H); 6,8-7,3 (m, 3H); 7,3-8,1 (s, 1H)].

C. 5-(2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Ethyl-1-hydroxy-1-(2-thienyl)methancarboximidat (10 g, 5,4 mmol) og triethylamin (15,1 ml, 10,8 mmol) blev opløst i 100 ml tetrahydrofuran. Opløsningen blev kølet til 0-5°C og gennemstrømmet med phosgen i 45 minutter. Omrøringen blev fortsat i yderligere 5 timer ved 0-5°C. Reaktionsblandingen blev langsomt hældt ud over 1500 ml knust is. Reaktionsproduktet blev ekstraheret ind i 1,1 liter ethylacetat i tre portioner. De samlede ethylacetatekstrakter blev derpå ekstraheret to gange med mættet natriumhydrogencarbonat og en gang med 1:1 mættet natriumcarbonat:vand. De samlede opløsninger med bicarbonat og med carbonat blev gjort sure til pH 1-2 med 6N saltsyre, og reaktionsproduktet blev ekstraheret ind i flere portioner ether. De samlede etherekstrakter blev vasket med saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, behandlet med aktivkul,

filtreret og inddampet til dannelse af reaktionsproduktet (3,0 g). Omkrystallisation ud fra toluen førte til 5-(2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (1,9 g; smp. 138-140°C; m/e 183).

5 Elementæranalyse for $C_7H_5NO_3S$:

Beregnet: C 45,89 - H 2,75 - N 7,65

Fundet : C 45,99 - H 2,87 - N 7,62.

EKSEMPEL 31

A. 2-(3-methyl-2-thienyl)-2-trimethylsiloxymethanimin

- 10 Idet man fulgte fremgangsmåden i eksempel 27A, omsatte man 3-methyl-2-thienaldehyd (31,6 g, 0,25 mol) med trimethylsilylcarbonitril (30 ml) igennem 16 timer i nærvær af 500 mg zinkiodid. Reaktionsblandingen blev fortyndet med 200 ml methylenchlorid og yderligere isoleret ligeledes
- 15 i overensstemmelse med eksempel 13, hvilket førte til 2-(3-methyl-2-thienyl)-2-trimethylsiloxymethanimin [52 g, 93%; pNMR/ $CDCl_3$ /delta: 0,2 (s, 9H); 2,3 (s, 3H); 5,7 (s, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,25 (d, 1H)].

20 B. Ethyl-1-hydroxy-1-(3-methyl-2-thienyl)methanecarboximidat (II)

- Man tilsatte dråbe for dråbe til 100 ml kold ethanol, der var mættet med hydrogenchlorid, 2-(3-methyl-2-thienyl)-2-trimethylsiloxymethanimin (13 g), idet man holdt temperaturen ved 0-4°C. Efter 1 time ved 0-4°C blev reaktions-
- 25 blandingen inddampet til tørhed. Inddampningsresten blev tritureret tre gange med 100 ml portioner ether, og derpå fordelt imellem 300 ml methylenchlorid samt mættet natriumhydrogencarbonat. Det fraseparerede methylenchloridlag blev vasket med yderligere to portioner mættet natriumhydrogencarbonat, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, fil-
- 30

treret og inddampet til dannelse af ethyl-1-hydroxy-1-(3-methyl-2-thienyl)methancarboximidat (8,0 g, 69%; smp. 73-76°C; m/e 199).

C. 5-(3-methyl-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

- 5 Ethyl-1-hydroxy-1-(3-methyl-2-thienyl)methancarboximidat (6,0 g, 0,03 mol) blev opløst i 75 ml tetrahydrofuran og kølet til 0-5°C. Man tilsatte triethylamin (6,07 g, 8,37 ml, 0,06 mol), og opløsningen blev gennemstrømmet med phosgen i 35 minutter og derpå hældt langsomt ud i 1 liter is og vand. Reaktionsproduktet blev ekstraheret over i tre portioner ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne blev forenet, og reaktionsproduktet blev ekstraheret over i fire portioner mættet natriumhydrogencarbonat. De samlede vandige ekstrakter blev gjort sure med 6N salt-
- 10 syre, og reaktionsproduktet blev genekstraheret over i tre portioner frisk ethylacetat. De samlede, friske, organiske ekstrakter blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dannelse af reaktionsproduktet i form af en olie (2,4 g, 41%), der udkrystalliserede ved skrabning. Omkrystallisation ud fra toluen førte til rensed 5-(3-methyl-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (1,84 g, 31% totalt; smp. 119-121°C, m/e 197).
- 15
- 20

Elementæranalyse for $C_8H_7O_3NS$:

Beregnet: C 48,72 - H 3,58 - N 7,10

25 Fundet : C 48,65 - H 3,58 - N 7,01.

Man opnåede endnu en portion af reaktionsproduktet (0,63 g) ved at ekstrahere de oprindelige ethylacetatekstrakter med tre portioner 1N natriumhydroxid efterfulgt af yderligere isolering som beskrevet ovenfor.

EKSEMPEL 32A. 2-(5-methyl-2-thienyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Man blandede 5-methyl-2-thienaldehyd (25 g, 0,2 mol), zink-
iodid (266 mg) og 100 ml ether, og man holdt blandingen
5 under omrøring ved stuetemperatur. Derpå blev tilsat dråbe
for dråbe trimethylsilylcarbonitril (23,5 g, 0,24 mol), og
reaktionsblandingen blev omrørt i yderligere 2 timer. Reak-
tionsblandingen blev fortyndet med 100 ml ether, vasket med
to 50 ml portioner 5% natriumhydrogencarbonat, vasket med
10 to 25 ml portioner saltvand, tørret over vandfrit magnesi-
umsulfat, filtreret og inddampet til tørhed til dannelse af
2-(5-methyl-2-thienyl)-2-trimethylsiloxyethannitril
[42 g: pNMR/ CDCl_3/δ : 0,2 (s, 9H); 2,2 (s, 3H);
5,6 (s, 1H); 6,6-7,4 (m, 2H)].

B. Ethyl-1-hydroxy-1-(5-methyl-2-thienyl)methancarbox-
imidat, hydrochlorid (II)

Ethanol (550 mg) blev under afkøling til 0-5°C mættet med
hydrogenchlorid. Man opløste i portioner 2-(5-methyl-2-
thienyl)-2-trimethylsiloxyethannitril (42 g), og opløs-
20 ningen blev holdt ved 0°C i 2,5 timer. Reaktionsblandingen
blev inddampet til tørhed, og inddampningsresten blev tri-
tureret med diethylether til dannelse af ethyl-1-hydroxy-
1-(5-methyl-2-thienyl)methancarboximidat, hydrochlorid [33
g; smp. 122-123°C; pNMR/DMSO/ δ : 1,1-1,6 (3H);
25 2,5 (3H); 4,6 (2H); 5,9 (1H); 6,6-7,2 (2H)].

C. 5-(5-methyl-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Ethyl-1-hydroxy-1-(5-methyl-2-furyl)methancarboximidat,
hydrochlorid (10 g, 0,042 mol) blev forenet med triethyl-
amin (14,1 g, 0,14 mol) i 250 ml tetrahydrofuran og ned-
30 kølet til 0-5°C. Den kolde reaktionsblanding blev gen-

nemstrømmet med phosgen i 30 minutter, varmet til stuetemperatur og hældt i portioner ud på ca. 275 ml knust is. Reaktionsproduktet blev ekstraheret over i to 200 ml portioner ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne blev forenet
5 og ekstraheret med to 150 ml portioner 1N natriumhydroxid. De samlede vandige ekstrakter blev gjort sure med saltsyre og derpå ekstraheret med to 250 ml portioner frisk ethylacetat. Disse sidstnævnte forenede organiske ekstrakter blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og
10 inddampet til dannelse af 5-(5-methyl-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (7,2 g). Omkrystallisation fra chloroform/hexan førte til det rensede produkt (910 mg; smp. 108-109°C; m/e 197).

EKSEMPEL 33

15 A. 2-(5-chlor-2-thienyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Man forenede 5-chlorthenaldehyd (5 g, 34 mmol) med zinkiodid (50 mg) og 30 ml diethylether og kølede blandingen til 0°C. Man tilsatte dråbe for dråbe trimethylsilylcarbonitril (4,04 g, 40 mmol), og reaktionsblandingen blev op-
20 varmet til stuetemperatur og holdt under omrøring i 4 timer. Yderligere lige store portioner trimethylsilylcarbonitril og zinkiodid blev tilsat, og reaktionsblandingen blev holdt under omrøring i yderligere 16 timer. Reaktionsblandingen blev fortyndet med ether, vasket med to 30
25 ml portioner 5% natriumhydrogencarbonat, vasket en gang med 30 ml saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat og inddampet til dannelse af 2-(5-chlor-2-thienyl)-2-trimethylsiloxyethannitril i form af en olie [4,0 g, pNMR/ CDCl_3/δ : 0,3 (s, 9H); 5,7 (s, 1H); 7,0 (q, 2H)].

B. Ethyl-1-(5-chlor-2-thienyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (II)

Man opløste 2-(5-chlor-2-thienyl)-2-trimethylsiloxymethan-
nitril (4 g) i absolut ethanol (100 ml). Opløsningen blev
5 kølet til 0-5°C og mættet med hydrogenchlorid. Reaktions-
blandingen blev holdt i 16 timer ved 0°C, indampet til
tørhed og tritureret med ether til dannelse af fast ethyl-
1-(5-chlor-2-thienyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydro-
chlorid [3 g, pNMR/DMSO/delta: 1,2 (3H); 4,2 (2H);
10 5,3 (1H); 6,6 (1H); 6,9 (1H); 7,4 (1H); 8,4 (1H)].

C. 5-(5-chlor-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Man forenede ethyl-1-(5-chlor-2-thienyl)-1-hydroxymethan-
carboximidat, hydrochlorid (3,0 g, 12 mmol) og triethyl-
amin (4,0 g, 39 mmol) i 90 ml tetrahydrofuran og afkølede
15 til 0°C. Opslæmningen blev gennemstrømmet med phosgen i
30 minutter, opvarmet til stuetemperatur og holdt under om-
røring i 16 timer. Reaktionsblandingen blev langsomt hældt
ud i 100 ml knust is, og reaktionsproduktet blev ekstrahe-
ret over i to 100 ml portioner ethylacetat. De samlede
20 ethylacetatekstrakter blev tilbagevasket med to 50 ml por-
tioner vand og en 50 ml portion mættet natriumchlorid, tør-
ret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddam-
pet til et halvfast stof (2,5 g). Omkrystallisation ud
fra toluen førte til renset 5-(5-chlor-2-thienyl)oxazoli-
25 din-2,4-dion (0,6 g, smp. 126 - 130°C).

Elementæranalyse for $C_7H_4O_3NClS$:

Beregnet: C 38,64 - H 1,84 - N 6,44

Fundet : C 38,17 - H 2,07 - N 6,91.

EKSEMPEL 34A. 2-(4-brom-3-thienyl)-2-trimethylsiloxymethannitril

4-brom-3-thenaldehyd (5,5 g, 29 mmol) i 75 ml methylen-
chlorid blev nedkølet til 0-5°C. Man tilsatte zinkiodid
5 (50 mg) efterfulgt af dråbevis tilsætning af trimethyl-
silylcarbonitril (3,47 g, 35 mmol) i løbet af en 3 minut-
ters periode. Blandingen blev opvarmet til stuetemperatur,
omrørt i 16 timer, vasket to gange med mættet natriumhy-
drogencarbonat, vasket med saltvand, tørret over vandfrit
10 magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dannelse af
2-(4-brom-3-thienyl)-2-trimethylsilyloxyethannitril i
form af en olie (7,6 g, 90%, m/e 291/289).

B. Ethyl-1-(4-brom-3-thienyl)-1-hydroxymethancarboximi-
dat (II)

15 2-(4-brom-3-thienyl)-2-trimethylsilyloxyethannitril (7,5 g)
i 200 ml ethanol, der var kølet i et isbad, blev gennem-
strømmet med hydrogenchlorid i 45 minutter. Efter yder-
ligere 20 minutter ved 0-5°C blev reaktionsblandingen ind-
dampet til tørhed og tritureret med ether til dannelse af
20 hydrochloridsaltet af reaktionsproduktet i form af et hy-
groskopisk fast stof. Saltet blev opløst i en blanding af
methylenchlorid og mættet natriumhydrogencarbonat. Det
fraseparerede methylenchloridlag blev vasket to gange
med mættet natriumhydrogencarbonat, vasket med saltvand,
25 tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddam-
pet til dannelse af ethyl-1-(4-brom-3-thienyl)-1-hydroxy-
methancarboximidat i form af en olie (6,1 g, 89%, m/e
265/263).

C. 5-(4-brom-3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Ethyl-1-(4-brom-3-thienyl)-1-hydroxymethancarboximidat (6,0 g, 23 mmol) og triethylamin (5,15 g, 51 mmol) blev forenet i 250 ml tetrahydrofuran, kølet i et is-vand-bad og gennemstrømmet med phosgen i 35 minutter. Reaktionsblanding
5 blev opvarmet til stuetemperatur, omrørt i 1,5 timer, langsomt hældt ud over 1 liter knust is, og reaktionsproduktet blev ekstraheret over i tre portioner methylenchlorid. De forenede methylenchloridekstrakter blev inddampet til en olie, krystalliseret ved tilsætning af en
10 lille mængde ether og hexan og tritureret i ca. 40 ml ether til dannelse af 5-(4-brom-3-thienyl)oxazolidin-3,4-dion (3,4 g, 56%; smp. 158-161°C). Omkrystallisation ud fra 40 ml toluen førte til det rensede produkt (2,51 g; smp. 164-166°C; m/e 263/261).

EKSEMPEL 35A. 2-(3-thienyl)-2-trimethylsiloxymethannitril

Man sammenblandede 3-thienaldehyd (10 g, 0,089 mol), zinkiodid (120 mg) og ether (60 ml), hvorpå man omrørte blandingen. Derpå blev tilsat dråbe for dråbe i løbet af 10
20 minutter trimethylsilylcarbonitril (10,6 g, 0,107 mol), og reaktionsblanding blev omrørt i 16 timer, fortyndet med 60 ml ether, vasket med to 30 ml portioner 5% natriumhydrogencarbonat, vasket med 30 ml saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dan-
25 nelse af 2-(3-thienyl)-2-trimethylsiloxymethannitril i form af en olie [14,3 g, pNMR/CDCl₃/delta: 0,2 (9H); 5,6 (1H); 7,0-7,5 (3H)].

B. Ethyl-1-hydroxy-1-(3-thienyl)methancarboximidat (II)

30 Man opløste i små portioner ved 0-5°C 2-(3-thienyl)-2-trimethylsiloxymethannitril (14,3 g) i 500 ml ethanol, der for-

inden var blevet mættet med hydrogenchlorid ved 0-5°C. Opløsningen blev holdt ved 0°C i 16 timer, og reaktionsproduktet blev isoleret som hydrochloridsaltet ved inddampning af reaktionsblandingen til tørhed og tritureret af inddampningsresten med ether. Saltet blev opløst i 400 ml chloroform og 100 ml mættet natriumhydrogencarbonat. Det fraseparerede chloroformlag blev vasket med yderligere 100 ml mættet natriumhydrogencarbonat, vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dannelse af ethyl-1-hydroxy-1-(3-thienyl)methancarboximidat [12,5 g, $^1\text{H NMR}/\text{CDCl}_3/\delta$: 1,0-1,3 (3H); 4,8-5,3 (2H); 5,0 (1H); 6,9-7,2 (3H); 7,3-8,0 (1H)].

C. 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Ethyl-1-hydroxy-1-(3-thienyl)methancarboximidat (12,5 g, 0,067 mol) og triethylamin (16,1 g, 0,159 mol) blev forenet i 600 ml tetrahydrofuran og afkølet til 0°C. Blandingen blev gennemstrømmet med phosgen i 30 minutter og opvarmet til stuetemperatur og fik lov at henstå i 16 timer. Blandingen blev langsomt hældt ud i 600 ml is og vand (skumdannelse af overskydende phosgen), og den blev ekstraheret to gange med 600 ml portioner ethylacetat. De forenede ekstrakter blev vasket med to 300 ml portioner 1N natriumhydroxid. De samlede basiske ekstrakter blev gjort sure med saltsyre, reaktionsproduktet blev genekstraheret over i to friske 300 ml portioner ethylacetat. De samlede friske ekstrakter blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til faste bestanddele (8,0 g). Omkrystallisation fra varmt toluen førte til rensat 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (5,5 g, smp. 133-136°C). Endnu en omkrystallisation fra ethylacetat/hexan medførte yderligere oprensning (første portion: 2,352 g; smp. 136-138°C, m/e 183; IR(KBr): 5,5, 5,8 μm).

EKSEMPEL 36A. Ethyl-2-hydroxy-2-(3-thienyl)acetat

3-thenaldehyd (10 g, 0,089 mol) og natriumhydrogensulfit (13,8 g, 0,133 mol) blev opvarmet ved 50-60°C i 152 ml vand igennem to timer, hvorved der dannedes hydrogensulfit-adduktet in situ. Reaktionsblandingen blev afkølet til 5°C, og man tilsatte 200 ml ethylacetat. Til det under omrøring værende tofasede system blev tilsat dråbe for dråbe i løbet af 30 minutter kaliumcyanid (17,4 g, 0,267 mol) i 75 ml vand. Reaktionsblandingen blev opvarmet til 20°C og holdt i 1 time. Der blev tilsat yderligere kaliumcyanid (5,7 g, 0,088 mol), og blandingen blev omrørt i yderligere 10 minutter ved 20°C. Lagene blev adskilt, og det vandige lag blev vasket med 50 ml ethylacetat. De samlede ethylacetatlag blev vasket med mættet natriumchlorid, hvorved der fremkom en ren opløsning af cyanohydrinet af 3-thenaldehyd i ethylacetat.

Opløsningen af cyanhydrinet af 3-thenaldehyd i ethylacetat blev omrørt ved stuetemperatur og tilsat 41,6 g (52,7 ml, 10 ækvivalenter) ethanol som koncentreret saltsyre (15,2 ml, 0,182 mol), og blandingen blev holdt under tilbagesvaling i 17 timer. Reaktionsblandingen blev kølet til 25°C, vasket med 100 ml vand og derpå med mættet natriumhydrogencarbonat til en pH-værdi > 7,0, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, behandlet med aktivkul, filtreret og indampet til en olie (ca. 11,5 g), der efter tilsætning af 46 ml 1:1 toluen/isooctan førte til krystallinsk ethyl-2-hydroxy-2-(3-thienyl)acetat (7,4 g, 45%, smp. 55-57°C).

B. 2-hydroxy-2-(3-thienyl)acetamid

Ethyl-2-hydroxy-2-(3-thienyl)acetat (168 g, 0,903 mol) blev bragt i opslæmning i 15N ammoniumhydroxid (420 ml,

6,3 mol) og opvarmet til tilbagesvaling i 2,5 timer. Den således opnåede opløsning blev kølet til 70°C, og der blev tilsat toluen (840 ml). Den under omrøring værende blanding fik lov til at køle til 20°C og blev granuleret i 1 time. Filtrering med vask med toluen førte til 2-hydroxy-2-(3-thienyl)-acetamid (105,9 g, 75%, smp. 120-126°C). En anden portion (10,3 g, smp. 114-120°C) blev opnået ved indampning af det vandige filtratlag til 50 ml og granulering med 100 ml toluen. Omkrystallisation af den første og den anden portion ud fra ethylacetat førte til en genvinding på 77-79% af det rensede produkt (smp. 127-130°C).

C. 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion b)

Man satte ved 25°C 2-hydroxy-2-(3-thienyl)acetamid (10,0 g, 0,064 mol) til en opløsning af natriummethoxid (10 g, 0,185 mol) og diethylcarbonat (22,0 ml, 0,182 mol) i 200 ml ethanol. Reaktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling i 3 timer, kølet til 20°C og langsomt fortyndet med 100 ml vand. Ethanol blev fjernet ved afdampning, og den vandige inddampningsrest blev behandlet med aktivkul og filtreret. Filtratet blev udrystet med ethylacetat, og pH reguleret til 1,0 med koncentreret saltsyre. Det vandige lag blev frasepareret og vasket med 100 ml ethylacetat. De forenede ethylacetatlag blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Ethylacetatet blev fjernet ved vakuumdestillation med fortrængning med toluen til et slutrumfang på 150 ml. Den derved fremkomne opslæmning blev opvarmet til tilbagesvaling (opløsning), kølet til 0°C og filtreret til dannelse af 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (8,92 g, 76,5%, smp. 135-138°C).

EKSEMPEL 37

Natrium-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (bireaktion h)

Man opløste 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (3,0 g, 16,4

mmol) i 60 ml ethylacetat og behandlede med 300 mg aktiv-
kul. Efter omrøring ved 20°C i 10 minutter blev blandingen
filtreret med vaskning med ethylacetat. Man tilsatte meth-
anolisk natriumhydroxid (3,78N, 4,2 ml), og natriumsaltet
5 fik lov til at udkrystallisere. Efter ca. 30 minutters for-
løb blev tilsat 0,3 ml vand. Opslæmningen blev granuleret
i 30 minutter ved stuetemperatur, derpå kølet til 5°C og
granuleret i yderligere 30 minutter. Filtrering førte til
natrium-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion i form af mono-
10 hydræt (3,37 g, 95%, smp. 208-210°C).

Elementæranalyse for $C_7H_4O_3NSNa \cdot H_2O$:

Beregnet: C 37,67 - H 2,71 - N 6,28 - O 28,67 - S 14,37 -
Na 10,30 - H_2O 8,07

Fundet : C 37,35 - H 3,03 - N 6,24 - O 27,83 - S 14,33 -
15 Na 10,76 - H_2O 8,30.

EKSEMPEL 38

A. 2-(3-brom-2-thienyl)-2-trimethylsiloxymethannitril

Man blandede 3-brom-2-thienaldehyd (6 g, 31 mmol) og zink-
iodid (50 mg) med 180 ml methylenchlorid. Derpå blev til-
20 sat dråbe for dråbe trimethylsilylcarbonitril (4,0 g, 5,2
ml, 41 mmol). Reaktionsblandingen blev holdt under omrø-
ring ved stuetemperatur i 24 timer, den blev fortyndet med
50 ml methylenchlorid, vasket med 60 ml 5% natriumhydrogen-
carbonat og derpå med 50 ml saltvand, tørret over vandfrit
25 magnesiumsulfat, filtreret og indampet til dannelsen af
2-(3-brom-2-thienyl)-2-trimethylsiloxymethannitril (7,2 g,
olie, m/e 291/289).

B. Ethyl-1-(3-brom-2-thienyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (II)

Man opløste ved 0°C 2-(3-brom-2-thienyl)-2-trimethylsil-
oxyethannitril (7,0 g, 24 mmol) i 210 ml ethanol, der ved
5 0°C var mættet med hydrogenchlorid. Efter omrøring i 30
minutter ved samme temperatur blev reaktionsblandingen
inddampet til tørhed. Triturering af den faste indamp-
ningsrest med ether førte til ethyl-1-(3-brom-2-thienyl)-
1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (7,0 g, 120-122°C).

10 C. 5-(3-brom-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Man blandede sammen ethyl-1-(2-brom-2-thienyl)-1-hydroxy-
methancarboximidat, hydrochlorid (6,8 g, 23 mmol) og tri-
ethylamin (7,6 g, 10,5 ml, 76 mmol) i 250 ml tetrahydro-
furan. Blandingen blev afkølet til 0-5°C, gennemstrømmet
15 met phosgen i 30 minutter, opvarmet til stuetemperatur,
omrørt i 16 timer og derpå langsomt hældt ud i 300 ml
knust is. Den således udslukte reaktionsblanding blev
ekstraheret to gange med 200 ml portioner chloroform.
De samlede chloroformekstrakter blev vasket med 60 ml salt-
20 vand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og
inddampet til en olie. Tilsætning af hexan og ether førte
til det krystallinske reaktionsprodukt. Omkrystallisa-
tion fra toluen førte til 5-(3-brom-2-thienyl)oxazolidin-
2,4-dion (2,25 g; smp. 138-139°C).

25 Elementæranalyse for $C_7H_4O_3NSBr$:

Beregnet: C 32,09 - H 1,59 - N 5,34 - S 12,21
Fundet : C 32,41 - H 1,75 - N 5,49 - S 12,61.

EKSEMPEL 39A. 5-(5-brom-2-thienyl)-2-thioxooxazolidin-4-on

Man blandede kaliumcyanid (7,9 g, 0,123 mol) og kaliumthio-
cyanat (10 g, 0,104 mol) i 8,5 ml vand og holdt dette un-
5 der omrøring ved 0°C. Derpå blev tilsat 5-brom-2-thienal-
dehyd (20 g, 0,104 mol), hvilket førte til en opslæmning.
Derpå blev tilsat saltsyre (30%, 50,7 ml), hvilket frem-
bragte en oliekugle. Reaktionsblandingen blev fortyndet
med 104 ml vand og omrørt i 48 timer, på hvilket tids-
10 punkt der var blevet dannet et faststof på granulatform.
De faste bestanddele blev indvundet ved filtrering og for-
delt mellem chloroform og 5% natriumhydrogencarbonat.
Blandingen blev filtreret, og det vandige lag frasepareret,
gjort surt, og det udfældede reaktionsprodukt blev indvun-
15 det ved filtrering. Omkrystallisation fra toluen førte
til rensat 5-(5-brom-2-thienyl)-2-thioxooxazolidin-4-on
(2,08 g, smp. 119-120°C, m/e 279/277).

Elementæranalyse for $C_7H_4BrNO_2S_2$:

Beregnet: C 30,23 - H 1,95 - N 5,04
20 Fundet : C 30,54 - H 1,72 - N 5,26.

B. 5-(5-brom-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion d)

Man opløste 5-(5-brom-2-thienyl)-2-thioxooxazolidin-4-on
(1,5 g) i 1:1 vand:ethanol (10 ml) ved 50°C. Til den un-
der omrøring værende opløsning blev tilsat hydrogenper-
25 oxid (30%, 7,0 ml), hvorved opløsningen blev noget uklar.
Uklarheden blev reduceret ved tilsætning af 1 ml ethanol.
Blandingen blev opvarmet til 70°C i 30 minutter, den blev
kølet lidt, fortyndet med 100 ml vand og ekstraheret med
chloroform. Chloroformekstrakten blev vasket med to 50 ml
30 rumfang natriumhydrogencarbonat. De forenede vandige eks-
trakter blev gjort klare ved filtrering, blev gjort sure

med saltsyre til pH 1,0 og filtreret til dannelse af 5-(5-brom-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (0,51 g, 36%; smp. 139-139,5°C; m/e 263/261).

Elementæranalyse for $C_7H_4BrNO_3S$:

5 Beregnet: C 32,08 - H 1,54 - N 5,34
Fundet : C 32,16 - H 1,69 - N 5,47.

EKSEMPEL 40

A. 5-hydroxy-5-(3-methoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

10 Man opløste 3-methoxythiophen [2,4 g, et råmateriale fremstillet i overensstemmelse med Arkiv. Kemi. 12, 239-246 (1958); Chem. Abstr. 52, 20115d] og alloxanhydrat (3,2 g) ved opvarmning i 25 ml ethanol. Der blev tilsat saltsyre (1N, 3 ml, 3 mmol), og blandingen blev holdt under tilbage-

15 svaling i 3 minutter. Blandingen blev afkølet til stuetemperatur og fortyndet med 15 ml vand til fremkaldelse af yderligere krystallisation af reaktionsproduktet. Filtrering med 1: ethanol:vand og derpå vask med vand førte til 5-

20 hydroxy-5-(3-methoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion [1,5 g, smp. 190-210°C (dekomponering); Rf 0,3 (1:1 hexan:ethylacetat med 5% eddikesyre) m/e 256].

B. 5-(3-methoxy-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

5-hydroxy-5-(3-methoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidin-

25 trion (1 g) blev opløst i 1N natriumhydroxid (20 ml) og holdt under omrøring i 1 time. Blandingen blev gjort sur, blev gjort klar, blev ekstraheret to gange med 50 ml portioner ethylacetat. De forenede ethylacetatekstrakter blev tilbagevasket med vand og inddampet til tørhed (0,5 g faste stoffer). Kromatografering på ca. 85 ml silicagel, der blev overvåget ved TLC, førte til 5-(3-methoxy-

30 2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (300 mg, smp. 156-158°C).

Elementæranalyse for $C_8H_7O_4NS$:

Beregnet: C 45,08 - H 3,31 - N 6,57

Fundet : C 45,21 - H 3,39 - N 6,47.

EKSEMPEL 41

- 5 A. 5-hydroxy-5-(5-phenyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

2-phenylfuran (5,76 g, 40 mmol) blev forenet med 100 ml tetrahydrofuran og afkølet til -30°C . Derpå blev tilsat dråbe for dråbe i løbet af 5 minutter butyllithium i hexan (2,3M, 19,1 ml), idet man holdt temperaturen mellem -20° og -30°C . Reaktionsblandingen fik lov til at varme op til stuetemperatur og blev derpå kølet igen til -30°C . Sublime-
ret alloxan (5,96 g, 42 mmol) i 40 ml tetrahydrofuran blev tilsat i løbet af 5 minutter, idet man opretholdt temperaturen ved -20° til -30°C . Reaktionsblandingen fik igen lov til at varme op til stuetemperatur, hvorpå den igen blev kølet til 0°C , og man tilsatte portionsvis i løbet af 2-3 minutter 50 ml 1N saltsyre. Den udslukkede reaktionsblanding blev ekstraheret med 100 ml ethylacetat. Ekstrakten
blev filtreret gennem et lag vandfrit magnesiumsulfat og inddampet til dannelse af 5-hydroxy-5-(5-phenyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion [9,4 g, gummiagtigt fast stof, Rf 0,75 (1:1 hexan:ethylacetat/5% eddikesyre)], der var kontamineret med udgangsmateriale (Rf 0,45).

- 25 B. 5-(5-phenyl-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

5-hydroxy-5-(5-phenyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (0,7 g) blev opløst i 15 ml 1N natriumhydroxid, omrørt ved stuetemperatur i 15 minutter, ekstraheret med ethylacetat, gjort svagt sur med ca. 1 ml iseddikesyre og ekstraheret med 25 ml ethylacetat. Sidstnævnte ethylacetatekstrakt blev tilbagevasket med ca. 6,5 ml vand, filtre-

ret igennem et lag vandfrit magnesiumsulfat og inddampet til dannelse af fast 5-(5-phenyl-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion [100 mg; smp. 216-218°C; Rf 0,6 (1:1 hexan:ethylacetat/5% eddikesyre)].

5

EKSEMPEL 42

A. 5-hydroxy-5-(5-methyl-2-furyl)2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

2-methylfuran (3,28 g, 3,58 ml, 40 mmol) blev forenet med 100 ml tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen, som blev gennemskyllet med nitrogen, blev kølet til -30°C, og man tilsatte i løbet af 10 minutter butyllithium (19,1 ml med 2,3M i hexan), idet man holdt temperaturen ved -20 til -30°C. Reaktionsblandingen blev opvarmet til stuetemperatur og derpå bragt tilbage til -30°C. Man tilsatte dråbe for dråbe i løbet af 10 minutter sublimeret alloxan (5,96 g) i 40 ml tetrahydrofuran, idet man holdt temperaturen ved -20° til -30°C. Reaktionsblandingen blev opvarmet til stuetemperatur, kølet til 0°C, hvorpå man tilsatte i portioner 50 ml 1N saltsyre, idet man holdt temperaturen ved 0-5°C. Reaktionsblandingen blev ekstraheret med 100 ml ethylacetat. Ekstrakten blev tilbagevasket med 25 ml vand, filtreret gennem et lag vandfrit magnesiumsulfat og inddampet til dannelse af fast 5-hydroxy-5-(5-methyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (6,3 g; m/e 224).

25 B. 5-(5-methyl-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

5-hydroxy-5-(5-methyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (6,3 g) blev opløst i 50 ml 1N natriumhydroxid og holdt under omrøring ved stuetemperatur i 15 minutter. Reaktionsblandingen blev ekstraheret med 50 ml ethylacetat og gjort sur med iseddikesyre. Reaktionsproduktet blev derpå ekstraheret over i frisk ethylacetat (tre 30 ml portioner).

De samlede ethylacetatekstrakter blev filtreret gennem et lag af vandfrit magnesiumsulfat og inddampet til en olie. Denne olie blev kromatograferet over 50 ml silicagel med 1:1 hexan:ethylacetat/5% eddikesyre som elueringsmiddel.

5 Søjlen blev overvåget ved TLC, idet man anvendte samme elueringsmiddel. Fraktioner indeholdende det rene reaktionsprodukt blev forenet, inddampet til tørhed og tritureret med hexan (311 mg, smp. 135-138°C). Omkrystallisation fra methanol/vand førte til rensset 5-(5-methyl-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion (142 mg, smp. 136,5-137,5°C).

10

Elementæranalyse for $C_8H_7NO_4$:

Beregnet: C 53,04 - H 3,90 - N 7,73

Fundet : C 52,82 - H 4,03 - N 7,65.

EKSEMPEL 43

15 A. 5-hydroxy-5-(3-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

Isopropylether (40 ml) blev kølet til -70°C. Man tilsatte i løbet af 10 minutter butyllithium i hexan (2,4M, 10 ml, 24 mmol), idet man holdt temperaturen ved -70°C til -60°C. Derpå tilsatte man i løbet af 20 minutter 3-bromthiophen (1,9, 20 mmol), idet man holdt temperaturen ved -72°C til -68°C. Blandingen blev omrørt i yderligere 30 minutter ved -72°C til -70°C. Derpå blev tilsat i løbet af 40 minutter sublimeret alloxan (3 g, 21 mmol) i 25 ml tetrahydrofuran, idet man holdt temperaturen ved -70 til -65°C. Om-

20

25 røring ved denne temperatur blev fortsat i 15 minutter. Kølebadet blev fjernet, og reaktionsblandingen blev omrørt i 1 time ved stuetemperatur, hvorpå den blev kølet til 5°C. Man tilsatte langsomt saltsyre (1N, 40 ml) og fjernede den organiske fase. Den vandige fase blev ekstraheret med 35 ml

30 ethylacetat. Den samlede organiske fase plus ekstrakt blev vasket med 10 ml vand, tørret over vandfrit natriumsulfat og opkoncentreret til dannelsen af fast 5-hydroxy-5-(3-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion (1,41 g, 31%; m/e 226).

B. 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

5-hydroxy-5-(3-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (1,16 g, 5,1 mmol) blev opløst i 1N natriumhydroxid (11 ml, 11 mmol) og fik lov til at henstå ved stuetemperatur i 15 minutter. Opløsningen blev gjort sur med eddikesyre, og reaktionsproduktet fik lov til at udkrystallisere igennem 35 minutter. Filtrering førte til 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (480 mg, 51%; smp. 133-135°C). Man opnåede en yderligere portion af reaktionsproduktet ved at ekstrahere moderluden med ethylacetat. Ekstrakten blev tilbagevasket med vand og inddampet til tørhed (80 mg, der var forurenset med udgangsmateriale).

EKSEMPEL 44A. 5-(3-furyl)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

Man anvendte den i eksempel 43A beskrevne detaljerede fremgangsmåde, idet man dog anvendte 5-bromfuran (2,94 g, 1,8 ml, 20 mmol) i stedet for 3-bromthiophenen, til fremstilling af 5-(3-furyl)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion (1,62 g, olie, m/e 210).

B. 5-(3-furyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

5-(3-furyl)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion (1,62 g) blev opløst i 15 ml 1N natriumhydroxid og fik lov til at henstå i 15 minutter ved stuetemperatur, hvorpå det blev ekstraheret med 5 ml ethylacetat. Det vandige lag blev gjort surt med iseddikesyre (ca. 1,5 ml), og reaktionsproduktet blev ekstraheret over i 25 ml ethylacetat. Ekstrakten blev tilbagesvasket med 5 ml vand, filtreret gennem et lag vandfrit natriumsulfat og inddampet til dannelse af råproduktet i form af en olie (470 mg, m/e 167). Udkrystallisation ud fra chloroform gav renset 5-(3-furyl)-

oxazolidin-2,4-dion (129 mg, smp. 88-90°C, m/e 167). Fra moderluden opnåede man en anden, men lavere-smeltende portion.

EKSEMPEL 45

A. Blandede methyl-/ethylestere af 2-benzoyl-2-(3-thienyl)malonsyre

5 Man tilsatte portionsvis kommercielt tilgængelige blandede estere af 2-(3-thienyl)malonsyre (47% diethyl-, 43% methyl-/ethyl-, 10% dimethyl-; 11,4 g) til en dispersion af natriumhydroxid i olie (50%, 2,4 g) opslæmmet i 70 ml toluen. Man iagttog en exotherm reaktion, idet temperaturen steg
10 til 45°C. Reaktionsblandingen blev omrørt i 3 timer ved stuetemperatur og derpå afkølet i et is-vand-bad. I løbet af 1 time tilsattes benzoylperoxid (8 g) i 100 ml toluen, idet man opretholdt temperaturen 10-20°C. Blandingen blev holdt under omrøring i 30 minutter ved stuetemperatur, den
15 blev fortyndet dråbe for dråbe med 50 ml vand (man iagttog en skumning i begyndelsen), og den blev til sidst fortyndet med 50 ml ether. Den organiske fase blev frasepareret, tilbagevasket med tre 25 ml portioner vand og inddampet til
dannelse af blandede methyl-/ethylestere af 2-benzoyloxy-
20 2-(3-thienyl)-malonsyre i form af en olie (15,5 g, der indeholdt ca. 1,2 g olie fra natriumhydriddispersionen).

B. 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion c)

Man opløste natrium (0,46 g, 20 mmol) i 50 ml absolut ethanol. Til den derved fremkomne varme opløsning af
25 natriumethoxid (ca. 60°C) tilsatte man rå blandede estere af 2-benzoyloxy-2-(3-thienyl)malonsyre (7 g, ca. 20 mmol, således som de er fremstillet i A) efterfulgt af urinstof (1,2 g, 20 mmol) opløst i 20 ml varm ethanol. Reaktionsblandingen blev opvarmet i et oliebad ved 105-110°C
30 i 4,5 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet, gjort sur med koncentreret saltsyre og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev tilbagevasket med vand og opkoncentreret til en olie. Triturering med 20 ml 1:1 ether:hexan førte

til en blanding af 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion og mellemproduktet 5-benzoyloxy-5-(3-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidin-2(1H)-on (0,8 g). Man opløste en portion af denne blanding (0,3 g) i 1N natriumhydroxid (5 ml) og lod dette henstå i 20 minutter ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev gjort klar ved filtrering og gjort sur med eddikesyre til udfældning af 5-(3-thienyl)-oxazolidin-2,4-dion (100 mg, smp. 136-138°C).

EKSEMPEL 46

10 A. 2-(3-benzo[b]thienyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Benzo[b]thiophen-3-carbaldehyd [1,8 g, 11 mmol, J. Chem. Soc. C., pp. 339-340 (1969)] og ca. 100 mg zinkiodid blev bragt sammen i 35 ml ether. Man tilsatte dråbe for dråbe trimethylsilylcarbonitril (1,98 g, 20 mmol). Efter ca. 15 1 times forløb blev reaktionsblandingen vasket på hinanden følgende gange med mættet natriumhydrogencarbonat, vand og saltvand, den blev tørret over vandfrit natriumsulfat, filtreret og inddampet til dannelsen af 2-(3-benzo[b]thienyl)-trimethylsiloxymethannitril [2,5 g, olie, Rf 0,7 (1:2 ethylacetat:hexan)]. 20

B. Ethyl-1-(3-benzo[b]thienyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (II)

Man opløste under afkøling i et is-vand-bad 2-(3-benzo[b]thienyl)-2-trimethylsiloxymethannitril (2,3 g) i 10 ml med hydrogenchloridmættet ethanol og holdt opløsningen i 16 timer ved ca. 5°C. Reaktionsblandingen blev inddampet til tørhed og tritureret med ether til dannelsen af 1-(3-benzo[b]thienyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (2,2 g, smp. 128-131°C, m/e 235).

C. 5-(3-benzo[b]thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Ethyl-1-(3-benzo[b]thienyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (2,36 g, 8,7 mmol) og triethylamin (2,64 g, 26 mmol) blev bragt sammen i 50 ml tetrahydrofuran og kølet
5 til 10°C. Gennem den afkølede reaktionsblanding gennemboblede man i 30 minutter phosgen efterfulgt af en 10 minutters skylning med nitrogen. Reaktionsblandingen blev langsomt hældt ud i 100 ml is og ekstraheret to gange med ether. De forenede etherekstrakter blev tilbagevasket med vand og
10 derpå med saltvand, tørret over vandfrit natriumsulfat, filtreret og indampet til dannelse af et gummiagtigt fast stof (1,7 g). Dette råprodukt blev opløst i 1N natriumhydroxid, vasket to gange med ether og gjort surt med 6N saltsyre, hvilket førte til rensed 5-(3-benzo[b]thienyl)-
15 oxazolidin-2,4-dion (950 mg, smp. 202-205°C, m/e 233).

Elementæranalyse for $C_{11}H_7O_3NS$:

Beregnet: C 56,64 - H 3,02 - N 6,00

Fundet : C 56,74 - H 3,18 - N 5,69.

EKSEMPEL 4720 A. 2-(7-benzo[b]thienyl)-2-trimethylsiloxymethannitril

Man opløste benzo[b]thiophen-7-carbaldehyd [1,3 g, 8 mmol, J. Org. Chem. 39, 2829 (1974)] i 35 ml ether. Der blev
tilsat trimethylsilylcarbonitril (1,5 ml, 12 mmol) og zinkiodid (ca. 50 mg), og blandingen blev omrørt i 1
25 time ved stuetemperatur, på hvilket tidspunkt TLC indikerede, at omdannelsen var tilendebragt. Reaktionsblandingen blev indampet til tørhed, hvilket førte til 2-(7-benzo[b]thienyl)-2-trimethylsiloxymethannitril [2,2 g, olie; Rf 0,6 (1:5 ethylacetat:hexan/5% eddikesyre)].

B. Ethyl-1-(7-benzo[b]thienyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (II)

Idet man fulgte fremgangsmåden i eksempel 46B og under anvendelse af 35 ml med hydrogenchlorid mættet ethanol, omdannede man 2-(7-benzo[b]thienyl)-2-trimethylsiloxymethannitril (2,1 g) til ethyl-1-(7-benzo[b]thienyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (1,1 g, smp. 120-122°C) efter udkrystallisation fra acetone.

C. 5-(7-benzo[b]thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Idet man fulgte fremgangsmåden i eksempel 46C, omsatte man ethyl-1-(7-benzo[b]thienyl)-1-hydroxymethancarboximidat, hydrochlorid (1,1 g, 4 mmol) og triethylamin (1,7 ml, 12 mmol) med phosgen. Råproduktet, der blev isoleret i form af en olie, blev opløst i 25 ml ether, og reaktionsproduktet blev ekstraheret over i 50 ml 1N natriumhydroxid. Denne vandige ekstrakt blev gjort sur med koncentreret salt-syre, og reaktionsproduktet blev ekstraheret over i frisk ether, som blev tilbagevasket med vand og inddampet under vakuum til en fast inddampningsrest (670 mg). Denne indampningsrest blev omkrystalliseret til dannelse af 5-(7-benzo[b]thienyl)oxazolidin-2,4-dion (0,45 g, smp. 130-132°C).

Elementæranalyse for $C_{11}H_7O_3NS$:

Beregnet: C 56,64 - H 3,02 - N 6,00

Fundet : C 56,42 - H 3,18 - N 5,91.

25

EKSEMPEL 48

A. 5-hydroxy-5-(5-methoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

Man opløste 2-methoxythiophen (2,3 g, 20 mmol) i 35 ml ether. Under afkøling blev tilsat dråbe for dråbe igennem 15 minut-

ter butyllithium i hexan (2,4M, 9 ml, 21,6 mmol), idet temperaturen steg så højt som til 35°C under denne tilsætning. Reaktionsblandingen blev omrørt i 1 time ved stuetemperatur. Idet man holdt temperaturen mellem -20° og -15°C, tilsatte man i løbet af 10 minutter sublimeret alloxan (3 g, 21 mmol) i 20 ml tetrahydrofuran. Blandingen blev opvarmet til stuetemperatur, omrørt i 0,5 time, kølet til 5°C og udslukket ved tilsætning af 35 ml 1N saltsyre i portioner. Den organiske fase blev frasepareret, og den vandige fase blev ekstraheret med 25 ml ethylacetat. De samlede organiske fase og ekstrakt blev tilbagevasket med vand, opkoncentreret til tørhed og tritureret med hexan til dannelsen af fast 5-hydroxy-5-(5-methoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (1,4 g; m/e 256).

15 B. 5-(5-methoxy-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

5-hydroxy-5-(5-methoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (1,1 g) blev opløst i 10 ml 1N natriumhydroxid, fik lov til at henstå i 1,5 timdr ved stuetemperatur, blev ekstraheret med ether, blev gjort surt med eddikesyre, blev fortyndet med 15 ml vand og filtreret til dannelsen af reaktionsproduktet [567 mg, smp. 144-146°C (dekomponering)]. Omkrystallisation ud fra acetone-hexan førte til renset 5-(5-methoxy-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion i to portioner [487 mg, smp. 147-148°C (dekomponering)].

25 Elementæranalyse for $C_8H_7O_4NS$:

Beregnet: C 45,08 - H 3,31 - N 6,57

Fundet : C 45,08 - H 3,41 - N 6,39.

EKSEMPEL 49A. 3-(4-methoxy-3-thienyl)-2-trimethylsiloxymethanimitril

Ved proceduren fra eksempel 23A omdannede man 4-methoxy-3-thienaldehyd (2,6 g, 18,3 mmol) og trimethylsilylcarbo-
nitril (2,15 g, 21,7 mmol) i 250 ml ether i nærvær af
5 50 mg zinkiodid til den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie (3,9 g, m/e 241).

B. Methyl-1-hydroxy-1-(4-methoxy-3-thienyl)methanocarboximidat, hydrochlorid (II)

10 En mættet opløsning af hydrogenchlorid i methanol (100 ml) blev holdt ved 0-5°C i isbad. Den i overskriften af forudgående eksempel nævnte forbindelse (3,9 g) i 20 ml methanol blev tilsat dråbe for dråbe, og blandingen blev holdt i 1 time ved 0-5°C. Reaktionsblandingen blev opkoncentreret til faststof, og ind-
15 dampningsresten tritureret med ether til dannelselse af den i overskriften nævnte forbindelse [2,76 g, smp. 94-99°C (dekomponering)]. Omkrystallisation ud fra methanol-ether førte til rensede forbindelse som beskrevet i overskriften [1,51 g; smp. 112-114°C (dekomponering); m/e 201].

20 C. 5-(4-methoxy-3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Ved proceduren fra eksempel 23C omsatte man produktet fra B ovenfor (1,3 g, 5,5 mmol) og triethylamin (1,7 g, 17 mmol) i 50 ml tetrahydrofuran med phosgen i 30 minutter ved 0-5°C. Reaktionsblandingen blev holdt under omrøring natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev langsomt hældt ud i 500 ml knust is og ekstraheret med tre 50 ml portioner chloroform. De forenede organiske lag blev vasket med slatvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og opkoncentreret til faststof. Om-
25 krystallisation ud fra toluen førte til rensede produkt som beskrevet i overskriften. [510 mg; smp. 120-222°C; IR(KBr)
30

1377, 1732, 1767, 1808 cm^{-1}].

Elementæranalyse for $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_4\text{NS}$:

Beregnet: C 45,06 - H 3,31 - N 6,57

Fundet : C 45,31 - H 3,41 - N 6,85.

5

EKSEMPEL 50

A. 3-(4-ethoxy-3-thienyl)-2-trimethylsiloxymethanitril

Ved proceduren fra eksempel 23A omdannede man 4-ethoxy-3-thenaldehyd (8,1 g, 0,052 mol) og trimethylsilylcarbo-
nitril (6,13 g, 0,062 mol) i 300 ml ether i nærvær af
10 50 mg zinkiodid til dannelse af den i overskriften nævn-
te forbindelse (13 g) i form af en viskøs olie; pNMR
indikerede fraværet af aldehyd-protonen.

B. Ethyl-1-hydroxy-1-(4-ethoxy-3-thienyl)methancarbox-
imidat, hydrochlorid (II)

15 Idet man anvendte ethanol i stedet for methanol; men i øv-
rigt i overensstemmelse med fremgangsmåden i eksempel 49B,
omdannede man reaktionsproduktet fra A ovenfor
(13 g) til den i overskriften nævnte forbindelse [9,23 g,
smp. 126 - 128°C (dekomponering)].

20 C. 5-(4-ethoxy-3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

Idet man anvendte en gennemstrømningstid for phosgen på
1 time ved 0-5°C samt en yderligere reaktionstid på 1 time
ved stuetemperatur, omdannede man produktet fra B oven-
for (9,2 g) til den i overskriften nævnte forbindelse.
25 For at isolere reaktionsproduktet blev reaktionsblan-
dingen hældt ud i 1,5 liter knust is og ekstraheret med
tre 200 ml portioner chloroform. De organiske lag blev
forenet og ekstraheret med tre 150 ml portioner 1N natri-

- umhydroxid. De basiske ekstrakter blev forenet, tilbagevasket med 200 ml frisk chloroform, igen gjort sure med 3N saltsyre og ekstraheret med tre 200 ml portioner chloroform. De sidstnævnte tre organiske ekstrakter blev
- 5 forenet, vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat, filtreret, indampet til faste stoffer, og indampningsresten blev omkrystalliseret ud fra toluen til dannelsen af den i overskriften nævnte forbindelse [4,06 g, smp. 144-146°C, m/e 227; IR (KBr) 1822, 1737, 1568 cm⁻¹].
- 10 Elementæranalyse for C₉H₉O₄NS:
- Beregnet: C 47,57 - H 3,99 - N 6,17
- Fundet : C 47,18 - H 4,04 - N 6,06
- Tilbagevaskningen fra chloroform blev igen ekstraheret med tre 150 ml portioner frisk 1N natriumhydroxid. Disse basiske ekstrakter blev forenet, og man indvandt
- 15 på tilsvarende måde en yderligere mængde reaktionsprodukt (980 mg, smp. 144-146°C).

EKSEMPEL 51

- A. 2-[4-(n-propoxy)-3-thienyl]-2-trimethylsiloxymethanitril
- 20 Ved proceduren fra eksempel 23A, omdannede man 4-(n-propoxy)-3-thienaldehyd (3,1 g, 18 mmol) og trimethylsilylcarbonitril (2,28 g, 2,9 ml, 23 mmol) i 250 ml ether i nærvær af 50 mg zinkiodid til den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie [4,6 g; m/e 269; IR (CH₂Cl₂)
- 25 2936, 1558 cm⁻¹].
- B. Ethyl-1-hydroxy-1-[4-(n-propoxy)-3-thienyl]methanecarboximidat, hydrochlorid (II)

Idet man anvendte en reaktionstid på 20 minutter efter afslutning af tilsætningen, anvendte man proceduren fra

eksempel 50B til omdannelse af produktet fra A ovenfor (4,5 g) til den i overskriften nævnte forbindelse [3,05 g, smp. 127-129°C (dekomponering)].

5 C. 5-[4-(n-propoxy)-3-thienyl]oxazolidin-2,4-dion (reaktion a)

10 Ved proceduren fra eksempel 49C omdannede man produktet fra B ovenfor (2,8 g, 0,01 mol) til ud fra toluen omkrystalliseret 5-[4-(n-propoxy)-3-thienyl]-oxazolidin-2,4-dion [1,63 g; smp. 134-136°C; m/e 241; IR(KBr) 1827, 1747, 1564 cm⁻¹].

EKSEMPEL 52

A. 2-(4-methoxy-2-methyl-3-thienyl)-2-trimethylsiloxymethannitril

15 Ved proceduren fra eksempel 23A omdannede man 4-methoxy-2-methyl-3-thienaldehyd (5,2 g, 33,3 mmol) og trimethylsilylcarbonitril (3,96 g, 40 mmol) i 300 ml ether i nærvær af 50 mg zinkiodid til den i overskriften nævnte forbindelse, der blev isoleret i form af en viskøs olie [17,3 g; m/e 255; IR (CH₂Cl₂) 1575, 1204, 1075 cm⁻¹].

20 B.1. Ethyl-1-hydroxy-1-(4-methoxy-2-methyl-3-thienyl)-methancarboximidat, hydrochlorid (II)

25 Man anvendte proceduren fra eksempel 50B på produktet fra A ovenfor (7,2 g) til dannelse af 5,8 g af en blanding af den i overskriften nævnte forbindelse og den tilsvarende ethoxyether (skønnet efter pNMR til at være ca. 40% methylether og 60% ethylether; idet der vistes såvel m/e 243 som 229).

En del af denne blanding (2,5 g) blev opløst i 100 ml methanol, kølet til 0-5°C og gennemstrømmet med hydrogenchlorid

i 1 time. Efter 1 times yderligere omrøring ved 0°C blev reaktionsblandingen inddampet til en viskøs olie. Udkrystallisation fra ether førte til den i overskriften nævnte forbindelse [2,1 g; smp. 123-125°C (dekomponering); m/e 229].

B.2. Ethyl-1-(hydroxy)-1-(4-ethoxy-2-methyl-3-thienyl)-methancarboximidat, hydrochlorid (II)

En del af de blandede methyl- og ethylethere fra B.1. ovenfor (2,5 g) blev opløst i 100 ml ethanol og kølet til 0°C. Den kolde opløsning blev gennemstrømmet med hydrogenchlorid i 1 time, omrørt i yderligere 1 time ved 0°C og inddampet til en olie. Olien blev udkrystalliseret ved triturering med ether. Fornyet opblødning i ether førte til den i overskriften nævnte forbindelse [2,07 g, smp. 105-107°C (dekomponering); m/e 243].

C.1. 5-(4-methoxy-2-methyl-3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion
(reaktion a)

Idet man anvendte en reaktionstid på 3,5 timer ved stuetemperatur, men ellers fulgte proceduren fra eksempel 23C, omdannede man produktet fra B.1. ovenfor (2,0 g, 7,5 mmol) til ud fra toluen omkrystalliseret forbindelse som angivet i overskriften [0,52 g, smp. 179-181°C; m/e 227; IR (KBr) 1820, 1750, 1727, 1583 cm⁻¹].

C.2. 5-(4-ethoxy-2-methyl-3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion
(reaktion a)

Ved samme procedure som i C.1. ovenfor omdannede man produktet fra B.2. ovenfor (1,9 g) til den i overskriften nævnte forbindelse [245 mg, smp. 136-138°C; m/e 241; IR (KBr) 1824, 1743 cm⁻¹].

EKSEMPEL 53A. 5-hydroxy-(2,5-dimethyl-3-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion

Isopropylether (35 ml) blev afkølet til -38°C . Der blev til-
5 sat butyllithium (5 ml af styrken 2,1M i hexan, 10,5 mmol),
idet man lod temperaturen stige til -60°C . Derpå blev til-
sat dråbe for dråbe 2,5-dimethyl-3-iodofuran [J. Am. Chem.
Soc. 70, p. 739 (1948); 1,2 ml, 9 mmol], idet man holdt
temperaturen ved -65° og -68°C . Efter omrøring i 0,5 time
10 ved -68°C tilsatte man i løbet af 30 minutter dråbe for
dråbe vandfrit alloxan (1,5 g, 10,6 mmol) opløst i 15 ml
tetrahydrofuran, idet man holdt temperaturen -65° til
 -60°C . Den under omrøring værende reaktionsblanding blev
opvarmet i løbet af 15 minutter til 0°C , man tilsatte 1N
15 saltsyre (25 ml), og den organiske fase blev frasepareret.
Den vandige fase blev ekstraheret med 20 ml ethylacetat.
De forenede organiske lag blev vasket med 10 ml vand og
inddampet til dannelsen af den i overskriften nævnte for-
bindelse (1 g, Rf 0,05 (1:5 ethylacetat:hexan/5% eddike-
20 syre)].

B. 5-(2,5-dimethyl-3-furyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

Produktet fra A ovenfor (1 g) blev opløst i 10 ml 1N
natriumhydroxid og holdt i 15 minutter. Opløsningen blev
ekstraheret med 5 ml ethylacetat, gjort sur med eddike-
25 syre og ekstraheret med 25 ml ethylacetat. Den sure eks-
trakt blev tilbagevasket med 5 ml vand og indampet til
faste stoffer (340 mg), som blev kromatograferet over
50 ml silicagel under anvendelse af 1:1 ethylacetat:hexan
sopm elueringsmiddel og overvågning med TLC. Rene frak-
30 tioner blev forenet, indampet til tørhed, og indamp-
ningsresten blev omkrystalliseret ud fra ether-hexan
til dannelsen af den rensede i overskriften beskrevne for-
bindelse [170 mg; smp. $144-145^{\circ}\text{C}$; m/e 195; Rf 0,3 (1:5

ethylacetat:hexan/5% eddikesyre); Rf 0,55 (1:1 ethylacetat:hexan)].

Elementæranalyse for $C_9H_9O_4N$:

Beregnet: C 55,38 - H 4,65 - N 7,18

5 Fundet : C 55,15 - H 4,76 - N 7,04.

EKSEMPEL 54

A. 5-hydroxy-5-(4-iod-3-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion

10 Man tilsatte langsomt 3,4-diiodofuran (0,96 g, 3 mmol) i 5 ml ether til en kold (-65°C) opløsning af butyllithium (2 ml med styrken 2,3M i hexan, 4,6 mmol) i 15 ml ether. Blandingen blev holdt under omrøring i 20 minutter ved -65°C . Man opløste vandfrit alloxan (0,57 g, 4 mmol) i 15 10 ml tetrahydrofuran og satte dette langsomt til opløsningen af 4-iod-3-furyllithium ved -65°C . Efter 10 minutter ved samme temperatur blev reaktionsblandingen opvarmet til 15°C , den blev gjort sur med 15 ml 1N saltsyre og ekstraheret med ether. Etherekstrakten blev tilbagevasket med 10 ml vand, opkoncentreret til tørhed, og inddampnings- 20 resten blev tritureret med 2 ml hexan til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse [108 mg; m/e 336; Rf 0,5 (1:1 ethylacetat:hexan/5% eddikesyre)].

B. 5-(4-iod-3-furyl)oxazolidin-2,4-dion (reaktion e)

25 Produktet fra A ovenfor (100 mg) fik lov til at henstå med 1 ml 1N natriumhydroxid i 15 minutter ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev gjort sur med eddikesyre og ekstraheret med 3 ml ethylacetat. Den organiske ekstrakt blev tilbagevasket med 1 ml vand og inddampet til en gummi (63 mg). Det på denne måde fremstil-

lede rå materiale (120 mg) blev kromatograferet over 50 ml silicagel under anvendelse af 1:1 ethylacetat: hexan som elueringsmiddel og overvågning ved TLC. De første fraktioner fra kolonnen blev forenet og inddampet til en gummi (78 mg), som udkrystalliserede fra chloroform til dannelsen af det rensede i overskriften beskrevne reaktionsprodukt (45 mg; smp. 140-144°C).

Elementæranalyse for $C_7H_4O_4NI$:

Beregnet: C 28,69 - H 1,38 - N 4,78
Fundet : C 28,37 - H 1,62 - N 4,74.

EKSEMPEL 55

5-(5-chlor-7-benzo[b]furanyl)oxazolidin-2,4-dion
(bireaktion f)

Den i eksempel 20C fremstillede forbindelse (100 mg, 0,39 mmol) blev bragt i suspension i 6 ml chloroform, og man tilsatte i én portion bis-(trimethylsilyl)trifluoracetamid (100 mg, 0,104 ml, 0,39 mmol). Efter omrøring i 1 minut tilsatte man N-bromsuccinimid (69 mg, 0,39 mmol) sammen med et spor af (en enkelt krystal) benzoylperoxid. Blandingen blev opvarmet til tilbagesvaling i 2 timer, kølet til stuetemperatur, filtreret fra de uopløselige bestanddele og inddampet til halvfaste bestanddele under en nitrogenstrøm. Inddampningsresten blev fordelt imellem 1N natriumhydroxid og ethylacetat. Det vandige lag blev frasepareret, vasket med frisk ethylacetat, gjort surt med 1N saltsyre og ekstraheret med tre portioner chloroform. Chloroformekstrakterne blev forenet, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret, opkoncentreret til en olie, og den i overskriften nævnte forbindelse udkrystalliseret fra toluen (44 mg; smp. 154-157°C; m/e 251.253).

PRÉPARATION 12-ethoxy-3-pyridincarboxylsyre

Natriumethoxid blev fremstillet ved, at man tilsatte natrium (1,4 g, 0,06 mol) portionsvis til 50 ml vandfrit ethanol. Opløsningen blev fortyndet med 20 ml ethanol, og der blev tilsat 4,5 g 2-chlorpyridin-3-carboxylsyre. Reaktionsblandingen blev opvarmet i en trykbeholder af stål til 170°C i 6 timer. Beholderen blev afkølet, og indholdet blev afdampet til tørhed under vakuum. Inddampningsresten blev opløst i 150 ml vand og gjort sur til konstant pH 4,5. Den vandige opløsning blev mættet med salt og ekstraheret med fire portioner ethylacetat. De forenede ethylacetatlag blev tilbagevasket med saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse (4,33 g, smp. 85-88°C).

PRÉPARATION 22-methoxy-3-pyridincarboxylsyre

Man anbragte i rækkefølge i en autoklav af rustfrit stål forsynet med omrører methanol (2,8 l), natriummethoxi (259 g) (i portioner, idet man holdt temperaturen under 35°C) samt 2-chlor-3-pyridincarboxylsyre (190 g). Autoklaven blev forseglet, og reaktionsblandingen blev opvarmet til 110°C (3,4 atmosfære) i 48 timer. Reaktionsblandingen blev kølet til 25°C og hældt ud af autoklaven. Faste stoffer blev indvundet ved filtrering. Opkoncentrering af filtratet førte til endnu en portion. Disse processer blev gentaget, indtil praktisk talt alt methanolen var blevet fjernet. De forskellige portioner faste stoffer

- blev forenet, opløst i 2,5 liter vand og gjort sure med koncentreret saltsyre til pH 2,7, idet man holdt temperaturen under 20°C. Det udfældede produkt blev granuleret igennem 30 minutter ved 15°C og indvundet ved filtrering (141 g). Renset reaktionsprodukt som beskrevet i overskriften blev opnået ved omkrystallisation ud fra ethylacetat-hexan (120,5 g, smp. 148-150°C).

PRÆPARATION 3

Ethyl-2-(6-chlor-8-quinolyl)-2-oxoacetat

- 10 8-brom-6-chlorquinolin [J. Het. Chem. 6, pp. 243-245 (1969); 6 g, 0,025 mol i 50 ml tetrahydrofuran blev tilsat dråbe for dråbe igennem en 10 minutters periode til en blanding af butyllithium (2,3M i hexan, 12,2 ml, 0,028 mol) og 40 ml tetrahydrofuran holdt ved -70°C. Efter
- 15 yderligere 30 minutter ved denne temperatur blev tilsat dråbe for dråbe en kold (0°C) opløsning af diethyloxalat (14,6 g, 0,10 mol) i 50 ml tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen blev holdt ved 0°C i 1 time og derpå udslukket ved 0-5°C med iseddikesyre (17 ml) i 50 ml tetrahydro-
- 20 furan. Efter opvarmning til stuetemperatur blev den udslukkede blanding hældt ud i 500 ml vand og derpå fortynnet med 500 ml ethylacetat og 500 ml mættet natriumhydrogencarbonat. Det organiske lag blev frasepareret, vasket med 500 ml frisk hydrogencarbonat, tørret over vandfrit
- 25 magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til en olie. Triturering med to 100 ml portioner hexan førte til den i overskriften nævnte forbindelse (2,3 g, smp. 107-110°C; m/e 265/63).

PRÆPARATION 4

- 30 Ethyl-2-(6-chlor-8-quinolyl)-2-hydroxyacetat

Man opløste natriumborhydrid (2,5 g, 0,066 mol) i 300 ml

ethanol ved 10°C og tilsatte det i én portion til en 10°C varm opløsning af reaktionsproduktet fra forudgående præparation (2,0 g, 0,0076 mol) i 200 ml ethanol. Efter nogle få minutters forløb blev reaktionsblandingen fortyndet med 750 ml ethylacetat og 750 ml vand. Det vandige lag blev ekstraheret med 250 ml frisk ethylacetat. De organiske lag blev forenet, vasket med tre 250 ml portioner saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filteret og indampet til dannelsen af den i overskriften nævnte forbindelse, oprindelig i form af en olie, der udkrystalliserede ved henstand (1,87 g; smp. 121-124°C, m/e 267/265).

PRÆPARATION 5

Ethyl-2-(6-fluor-8-guinolyl)-2-oxoacetat

Idet man fulgte fremgangsmåden i præparation 3, omdannede man 8-brom-6-fluorquinolin [J. Het. Chem., 6, pp. 243-245 (1969); 4,5 g, 0,02 mol] til ud fra hexan tritureret forbindelse som vist i overskriften (1,6 g; smp. 114-117°C).

PRÆPARATION 6

Ethyl-2-(6-fluor-8-guinolyl)-2-hydroxyacetat

Idet man fulgte fremgangsmåden i præparation 4, omdannede man reaktionsproduktet fra forudgående præparation (1,5 g, 6,1 mmol) til den i overskriften nævnte forbindelse. Reaktionsproduktet, der oprindelig blev opnået som en uklar olie, blev atter opløst i ethylacetat, vasket med saltvand, tørret, filtreret og indampet til en olie, der hurtigt krystalliserede (1,23 g, smp. 84-87°C).

PRÆPARATION 76-hydroxyquinolin-5-carbaldehyd

Man opløste natriumhydroxid (25 g) i 35 ml vand under afkøling, der blev tilsat 6-hydroxyquinolin (5 g) i 15 ml
5 chloroform, og reaktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling (ca. 90°C) i 12 timer, i løbet af hvilken tid der blev tilsat yderligere to 15 ml portioner chloroform, den ene efter 2 timers forløb, den anden efter 6 timers forløb. Reaktionsblandingen blev afkølet, og råproduktet blev indvundet ved filtrering. Råproduktet blev opløst i 125 ml varmt vand, behandlet med aktivkul, filtreret i varm tilstand, afjøllet og gjort surt med eddikesyre samt filtreret til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse [2,5 g; smp. 136-137°C; m/e 173; pNMR/CDC1₃
10 viste aldehyd-proton ved 10,5 ppm og aromatiske protoner ved 7,2-7,9 ppm].

PRÆPARATION 86-methoxyquinolin-5-carbaldehyd

Reaktionsproduktet fra den forudgående præparation (1,7 g, 9,8
20 mmol) i 85 ml acetone blev forenet med kaliumcarbonat (1,21 g, 8,8 mmol). Der blev tilsat dimethylsulfat (0,83 ml, 8,8 mmol), og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 16 timer. Der blev tilsat yderligere kaliumcarbonat (0,34 g, 2,5 mmol) og dimethylsulfat (0,23 ml, 2,5 mmol), og blandingen
25 blev rørt i yderligere 4 timer ved stuetemperatur og derpå 3 timer ved 60°C. Reaktionsblandingen blev afkølet til stuetemperatur, saltene blev fjernet ved filtrering, og filtratet blev inddampet til tørhed. Inddampningsresten blev opløst i ethylacetat, vasket i rækkefølge med to portioner 1N ammoniumhydroxid, en portion vand og en portion
30 saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse [0,78 g; R_f 0,35 (2:1 ethylacetat:chloroform); pNMR/CDC1₃/delta (ppm): 4,2 (s, 3H), 7,4-9,1 (m, 5H),
35 10,3 (s, 1H)].

PRÆPARATION 97-hydroxyquinolin-8-carbaldehyd

- Under anvendelse af fremgangsmåden i præparation 7 omdannede man 7-hydroxyquinolin (5 g) til den i overskriften
- 5 nævnte forbindelse (3,3 g, smp. 127-130°C; m/e 173; pNMR/CDCl₃ viser aldehyd-proton ved 10,8 ppm, aromatiske protoner ved 7,0-8,9 ppm.

PRÆPARATION 107-methoxyquinolin-8-carbaldehyd

- 10 Under anvendelse af fremgangsmåden i præparation 8 omdannede man reaktionsproduktet af den foregående præparation (3,3 g, 19 mmol) til den i overskriften nævnte forbindelse [2,1 g, pNMR/CDCl₃/delta (ppm): 4,1 (s, 3H), 7,5-9,0 (m, 5H), 11,2 (s, 1H).

15

PRÆPARATION 116-chlorchroman

- Mossy-zink]75 g), 7,5 g mercurichlorid, 125 ml vand og 4 ml koncentreret saltsyre blev forenet, rystet i 5 minutter og fik lov til at afsætte sig, hvorpå væsken blev
- 20 fjernet fra det således dannede amalgamerede zink. En blanding af 100 ml vand og 126 ml koncentreret saltsyre og derpå 6-chlor-4-chomanon (15 g) blev sat til metallet, og blandingen blev tilbagesvalet i 1,5 timer, kølet til stuetemperatur, dekanteret fra zink, og dekantatet blev
- 25 ekstraheret med tre portioner ether. De forenede ekstrakter blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og opkoncentreret til en olie (14 g). Olien blev kromatograferet over 400 g silicagel under anvendelse 9:1 hexan:ether som elueringsmiddel og overvågning ved TLC og
- 30 opsamling af 15 ml fraktioner. Fraktioner med det rene reaktionsprodukt blev forenet og indampet til dannelsen

af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie
[8,72 g; pNMR/ CDCl_3/δ (ppm) 2,0 (m, 2H), 3,7 (t, 2H),
4,1 (t, 2H), 6,9 (m, 3H); m/e 170/168; Rf 0,88 (2:1
hexan:ether)].

5

PRÆPARATION 126-chlorchroman-8-carbaldehyd

Reaktionsproduktet fra den forudgående præparation (8,6 g,
0,051 mol) i 75 ml methylenchlorid blev afkølet i et is-
vand-bad. Der blev tilsat titantetrachlorid (19,34 g, 11,2
10 ml, 0,102 mol) efterfulgt af dråbevis tilsætning af 1,1-di-
chlormethylmethylether (6,2 g, 0,054 mol). Reaktionsblan-
dingen blev holdt under omrøring ved 0°C i 30 minutter og
derpå langsomt hældt ud i 400 ml mættet natriumhydrogencar-
bonat. Den vandige fase blev ekstraheret med tre friske
15 portioner methylenchlorid. De samlede organiske lag blev
vasket med saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat,
filtreret og inddampet til dannelsen af den i overskriften
nævnte forbindelse [7,9 g; smp. 83-86°C; pNMR/ CDCl_3/δ (ppm) 2,0 (m, 2H), 2,8 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 7,1-7,5 (m,
20 2H), 10,2 (s, 1H), m/e 198/196)].

PRÆPARATION 136-fluorchroman

Idet man fulgte fremgangsmåden i præparation 11, omdan-
nede man 6-fluor-4-chromanon (15 g) til kromatograferet
25 6-fluorchroman [5,7 g; olie; pNMR/ CDCl_3/δ (ppm) 2,0
(m, 2H), 3,8 (t, 2H), 4,1 (t, 2H), 6,8 (m, 3H); Rf 0,68
(2:1 hexan:ether); m/e 152].

PRÆPARATION 146-fluorchroman-8-carbaldehyd

Idet man fulgte fremgangsmåderne i præparation 12, omdannedes reaktionsproduktet af den foregående præparation
5 (5,5 g, 0,036 mol) til den i overskriften nævnte forbindelse, der først blev isoleret som en viskøs olie, som blev udkrystalliseret fra hexan (3,4 g; smp. 54-57°C; m/e 180).

PRÆPARATION 1510 3-methyl-5-isoxazolcarboxamid

3-methyl-5-isoxazolcarboxylsyre (20 g) blev opvarmet under tilbagesvaling i 10 timer i 350 ml thionylchlorid, hvorpå det blev holdt under omrøring ved stuetemperatur i 16 timer, gjort klar ved filtrering og inddampet til en olie.
15 Denne olie blev adskillige gange tritureret med varm hexan, og de samlede hexan-triturerater blev inddampet til dannelsen af syrechloridet (16,2 til 21 g) i form af et fast stof.

Under omrøring blev det på denne måde fremstillede syrechlorid (35 g) tilført portionsvis til 300 ml koncentreret ammoniumhydroxid ved stuetemperatur. Efter granulering i
20 1 time indvandt man den i overskriften nævnte forbindelse ved filtrering (24,2 g, smp. 180-182°C).

PRÆPARATION 1625 3-methyl-5-isoxazolcarbonitril

Reaktionsproduktet af den foregående præparation (5 g) blev grundigt blandet med phosphorpentoxid (10 g) og anbragt i et oliebad, der forinden var opvarmet til 140°C.

Badets temperatur blev forøget til 200°C, og den i overskriften nævnte forbindelse blev indvundet ved vakuumde-
30

stillation [2,9 g, IR (film) nitril-bånd ved 2220 cm^{-1} , ingen amid-top i området 1700 cm^{-1}].

PRÆPARATION 17

3-methyl-5-isoxazolcarbaldehyd

- 5 Reaktionsproduktet fra den forudgående præparation (1,08 g, 0,01 mol) blev opløst i 25 ml ether og kølet til -40°C . Ved -40°C og i løbet af en 15 minutters tidsperiode blev tilsat diisobutylaluminiumhydrid (12 ml med styrken 1M i hexan, 0,012 mol). Blandingen blev holdt under omrøring
- 10 ved -30 til -35°C i 10 minutter. Man tilsatte ethylacetat (60 ml), idet man holdt temperaturen ved -20°C . Idet man holdt temperaturen ved -25°C , tilsatte man dråbe for dråbe methanol (15 ml), og idet man holdt temperaturen under -20°C , tilsatte man 3 ml 6N saltsyre. Reaktions-
- 15 blandingen blev opvarmet til 5°C , og den organiske fase blev vasket med 25 ml vand og indampet til dannelse af en olie. Olien blev kromatograferet over 50 ml silicagel under anvendelse af 1:1 ether:hexan som elueringsmiddel. Fraktioner indeholdende reaktionsproduktet blev forenet
- 20 og afdampet til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse (0,42 g; smp. $39-41^{\circ}\text{C}$). En lille prøve, der yderligere blev renset ved sublimering, udviste smeltepunkt $43-45^{\circ}\text{C}$.

PRÆPARATION 18

25 5-chlorbenzo[b]furan-2-carboxylsyre

- Man opløste 5-chlorsalicylaldehyd (31,3 g, 0,2 mol) i 200 ml 2-butanon. Man tilsatte kaliumcarbonat (82,9 g, 0,6 mol) og derpå diethyl-2-brommalonat (95,6 g, 0,4 mol), og blandingen blev opvarmet til tilbagesvaling i 5 timer,
- 30 hvorpå den blev kølet, filtreret fra saltene og opkoncetreret til en olie. Denne olie blev fordelt mellem 500

ml 10% svovlsyre og 500 ml ether. Det vandige lag blev ekstraheret med to 250 ml portioner frisk ether. De samlede organiske lag blev vasket med saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og opkoncentreret til en anden olie. Denne anden olie blev opløst i 400 ml 10% ethanolisk kaliumhydroxid, opvarmet under tilbagesvaling i 1 time og opkoncentreret til faste bestanddele. De faste bestanddele blev opløst i 1500 ml vand, filtreret fra sporindhold af uopløseligt materiale, gjort sure med 6N saltsyre, og de udfældede faste stoffer blev indvundet ved filtrering. Renset forbindelse som beskrevet i overskriften blev opnået ved genomrøring af de faste bestanddele i 1 liter vand (19 g, smp. 259-262°C, m/e 198/196).

Under anvendelse af samme fremgangsmåde omdannes 5-fluorsalicylaldehyd og 6-chlorsalicylaldehyd til henholdsvis 5-fluorbenzo[b]furan-2-carboxylsyre og 6-chlorbenzo[b]furan-2-carboxylsyre.

PRÆPARATION 19

5-chlorbenzo[b]furan

Den i overskriften af den forudgående præparation anførte forbindelse (7,8 g) blev forenet med kobberpulver (700 mg) og quinolin (50 ml), og blandingen blev opvarmet til tilbagesvaling i 50 minutter, derpå blev den kølet til stuetemperatur og fortyndet med 500 ml ether. Uopløselige bestanddele blev fjernet ved filtrering, og filtratet blev vasket i rækkefølge med fem 200 ml portioner 2N saltsyre og en portion saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat og opkoncentreret til en olie (6,2 g). Denne olie blev kromatograferet over 200 g silicagel under anvendelse af ether som elueringsmiddel og med fraktioner på 300 ml. Fraktionerne 1 og 2 blev forenet og inddampet til dannels af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie (6,1 g).

Ved samme fremgangsmåde omdannes de andre benzofuran-carboxylsyrer i den forudgående præparation til 5-fluorbenzo[b]-furan og 6-chlorbenzo[b]furan.

PRÆPARATION 20

5 5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furan

Pd/c (5%, 12,2 g) i 400 ml eddikesyre blev præhydrogeneret ved atmosfæretryk og ved 25°C. Den i overskriften af den forudgående præparation omtalte forbindelse (6,1 g) i 100 ml eddikesyre blev tilsat, og hydrogeneringen fortsatte, indtil der var blevet forbrugt lidt mere end en ækvivalent hydrogen. Katalysatoren blev fjernet ved filtrering over diatoméjord. Filtratet blev neutraliseret med mættet kaliumcarbonat og ekstraheret med fire 200 ml portioner ether. De samlede ekstrakter blev vasket med saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dannelsen af en olie. Denne olie blev kromatograferet over 400 g silicagel under anvendelse af hexan-3% ether som elueringsmiddel, opsamling af 15 ml fraktioner og overvågning ved TLC. Fraktioner indeholdende det rene reaktionsprodukt 90/90 blev forenet og inddampet til dannelsen af den i overskriften nævnte forbindelse [2,15 g; olie; Rf 0,32 (hexan); m/e 156/154].

Under anvendelse af den samme fremgangsmåde omdannes de andre benzofuraner fra den forudgående præparation til 5-fluor-2,3-dihydrobenzo[b]furan og 6-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furan.

PRÆPARATION 21

5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-carbaldehyd

Under anvendelse af samme fremgangsmåde som præparation 12 omdannede man den i overskriften af den forudgående præpa-

ration omtalte forbindelse (2,1 g) til et råprodukt, som var forurenset med en isomer aldehyd. Man opnåede det rene i overskriften nævnte produkt ved at udkoge råproduktet i 50 ml kogende hexan, filtrere det og afkøle filtratet [0,93 g; smp. 79-81°C; Rf 0,55 (chloroform); m/e 184/182].

Under anvendelsen af den samme metode omdannes 5-fluorforbindelsen fra den forudgående præparation til 5-fluor-2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-carbaldehyd.

- 10 Under anvendelsen af metoden fra præparation 3 omdannes 6-chlor-forbindelsen til ethyl-2-(6-chlor-2,3-dihydro-7-benzo[b]furanyl)-2-oxoacetat, og derefter ved fremgangsmåderne ifølge præparation 4 til ethyl-2-(6-chlor-2,3-dihydro-7-benzo[b]furanyl)-2-hydroxyacetat.

15

PRÆPARATION 22

7-chlorquinolin-8-carbaldehyd

- Man opløser 7-chlor-8-methylquinolin (1g) [Bradford et al., J. Chem. Soc. p. 437 (1947)] i 20 ml benzen og brominerer med en ækvivalent N-bromsuccinimid i nærvær af katalytiske mængder peroxid. Reaktionsproduktet 7-chlor-8-(brommethyl)quinolin isoleres ved afdampning. Bromforbindelsen 20 solvolyseres til 7-chlor-8-(hydroxymethyl)quinolin ved opvarmning med alkoholisk kaliumhydroxid i overskud. Til isolering af reaktionsproduktet neutraliseres reaktionsblandingen med saltsyre, saltene frasepareres ved 25 filtrering, og filtratet inddampes til tørhed.

- Alkoholen (1 g) opløses i 10 ml methylenchlorid og tilsættes dråbe for dråbe til en opslæmning af 1,5 ækvivalenter pyridiniumchlorchromat i 20 ml methylenchlorid. Den exo- 30 thermiske reaktion reguleres ved tilsætningshastigheden, ved anvendelse af en tilbagesvaler og ved lejlighedsvis af-

køling i et kølebad. Reaktionsblandingen fortyndes med ether, og supernatanten frasepareres ved dekantering og filtrering. Reaktionsproduktet renses ved filtrering gennem en kort magnesiumsilikatsøjle med ether som elueringsmiddel og isoleres ved fjernelse af opløsningsmidlet under vakuum.

PRÆPARATION 23

3-furaldehyd

Man tilsatte 3-furylmethanol (19,6 g, 0,2 mol) i 50 ml
10 methylenchlorid dråbe for dråbe til en opslæmning af pyridiniumchlorchromat (64,5 g, 0,3 mol) i 450 ml methylenchlorid. Den exothermiske reaktion, som førte til kraftig tilbagesvaling, blev reguleret ved lejlighedsvis afkøling med et isbad. Efter forløbet af 60 minutter havde gummi-
15 agtige faste bestanddele udfældet sig. Reaktionsblandingen blev fortyndet med 600 ml ether, og supernatanten blev frasepareret ved en kombination af dekantering og filtrering. Filtratet blev ført igennem "Florisil" (syntetisk magnesiumsilicat), der var indeholde i en kort søjle, under
20 anvendelse af ether som elueringsmiddel. Opsamlede fraktioner blev forenet og inddampet til dannelse af en olie. Destillation af olien førte til 3-furaldehyd (7,6 g; kogepunkt $68 - 72^{\circ}\text{C}/40-45 \text{ mm}$).

Dette aldehyd fremstilles alternativt ved anvendelsen af den
25 såkaldte Rosenmund-reduktion af 3-furoinsyrechlorid [Hayes, J. Am. Chem. Soc. 71, 2581 (1949)].

PRÆPARATION 24

2-(2-furyl)-1,3-dioxolan

Man sammenblandede 2-furaldehyd (42 ml, 0,5 mol), ethylen-
30 glycol (50 ml, 0,9 mol) og p-toluensulfonsyre (ca. 200 mg) i 150 ml toluen, og blandingen blev holdt under tilbagesva-

ling i 6 timer, idet man opsamlede biproduktet vand i en Dean-Stark-fælde. Blandingen blev afkølet, fortyndet med 500 ml ether, og den blev gjort klar ved filtrering. Filtratet blev vasket med 200 ml mættet natriumhydrogencarbonat, og den organiske fase blev igen gjort klar ved filtrering. Dette andet filtrat blev vasket med 200 ml vand, og det organiske lag blev opkoncentreret til tørhed, hvilket førte til 2-(2-furyl)-1,3-dioxolat i form af en olie (45 g).

PRÆPARATION 25

10 2-(5-chlor-2-furyl)-1,3-dioxolan

Man opløste 2-(2-furyl)-1,3-dioxolat (14 g, 0,1 mol) i 100 ml tetrahydrofuran, og opløsningen blev kølet til -25° til -20°C . Under opretholdelse af dette temperaturområde tilsatte man i løbet af 10 minutter butyllithium i hexan (45 ml med styrken 2M, 0,1 mol). Blandingen fik lov til at varme op til 0°C i løbet af 25 minutter og blev atter kølet til -30°C . Idet man holdt et temperaturområde på -30° til -25°C , tilsatte man i løbet af 5 minutter hexachlor-ethan (23,7 g, 0,1 mol) i 50 ml tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen blev opvarmet til stuetemperatur, omrørt i 1,5 timer, kølet igen til 5°C og langsomt fortyndet med 500 ml vand. Reaktionsproduktet blev ekstraheret over i ether (2 x 500 ml) og indvundet i form af en olie (15,8 g) ved inddampning til tørhed. Olien blev kromatograferet over et rumfang på 200 ml silicagel, idet man anvendte 8:1 hexan:ethylacetat som elueringsmiddel og med overvågning ved silicagel TLC under anvendelse af samme elueringsmiddel. De tidlige fraktioner, der indeholdt reaktionsproduktet, blev forenet og inddampet til dannelselse af rensat 2-(5-chlor-2-furyl)-1,3-dioxolat i form af en olie [5 g; Rf 0,6 (8:1 hexan:ethylacetat)].

PRÆPARATION 265-chlor-2-furaldehyd

- 2-(5-chlor-2-furyl)-1,3-dioxolan (4,8 g) blev opløst i 20 ml ether. Man tilsatte 6N saltsyre (10 ml), og den tofase-
5 de blanding blev omrørt i 1 time ved stuetemperatur. Ether-
fasen blev frasepareret, vasket med vand og indampet til
dannelse af 5-chlor-2-furaldehyd i form af en olie (2,8 g).

PRÆPARATION 275-brom-2-furylcarboxamid

- 10 5-brom-2-furoinsyre (20 g) blev holdt under tilbagesvaling
i 3 timer med 60 ml thionylchlorid, og det tilsvarende sy-
rechlorid blev isoleret i form af en olie ved opkoncentre-
ring. Syrechloridet blev tilsat dråbe for dråbe til 150 ml
koncentreret, under omrøring værende ammoniumhydroxid.
15 Filtrering førte til 5-brom-2-furylcarboxamid (17,0 g,
smp. 140 - 143°C).

PRÆPARATION 285-brom-2-furylcarbonitril

- 5-brom-2-furylcarboxamid (10 g) blev forenet med 50 ml phos-
20 phoroxychlorid og holdt under tilbagesvaling i 24 timer.
Blandingen blev hældt ud i is, reaktionsproduktet blev eks-
traheret over i ether, hvilket efter afdampning førte til
5-brom-2-furylcarbonitril i form af en olie (6,4 g).

PRÆPARATION 29

- 25 5-brom-2-furaldehyd

Man opløste 5-brom-2-furylcarbonitril (2,3 g, 13 mmol) i 50 ml ether og afkølede det under nitrogen til -10°C. Derpå blev tilsat dråbe for dråbe diisobutylaluminiumhydrid (1,9

- g, 13 mmol) som en 25 procentig opløsning i toluen, idet man holdt temperaturen nær -10°C . Reaktionsblandingen fik lov til at varme op til stuetemperatur og henstod under omrøring i ca. 6 timer. Reaktionsblandingen blev kølet til 0° til 5°C , fortyndet med 1 ml methanol, den blev gjort sur med 3N saltsyre, vasket med vand og inddampet til dannelse af 5-brom-2-furaldehyd (1,2 g, smp. $74-76^{\circ}\text{C}$).

PRÆPARATION 30

3-brom-2-furaldehyd

- 10 Man satte phosphoroxychlorid (6,5 g, 70 mmol) til dimethylformamid (5,4 g, 70 mmol) ved 0° til 10°C . Den således opnåede opslæmning blev fortyndet med 10 ml ethylendichlorid. Idet man holdt blandingen nær 10°C , tilsatte man 3-bromfuran (9,2 g, 63 mmol). Reaktionsblandingen blev derpå opvarmet til $58 - 60^{\circ}\text{C}$ i 1 time og derpå atter kølet til 10°C . Man tilsatte langsomt under god omrøring natriumacetat, trihydrat (15 g) opløst i 25 ml vand, idet man holdt temperaturen 10° til 30°C . Blandingen blev atter opvarmet til $68 - 72^{\circ}\text{C}$ i 20 minutter, afkølet til stuetemperatur og fortyndet med 20 ml vand. Reaktionsproduktet blev ekstraheret over i 75 ml ether, og etheren blev tilbagevasket med vand og opkoncentreret til dannelse af 3-brom-2-furaldehyd i form af en olie [0,9 g, Rf 0,65 (3:1 hexan:ethylacetat)].

25

PRÆPARATION 31

3-iodofuran

- 3-bromfuran (14,7 g, 0,1 mol) i 100 ml ether blev kølet til -70°C . Man tilsatte dråbe for dråbe i løbet af 0,5 timer butyllithium (42 ml med styrken 2,4M, 0,1 mol) i hexan, idet man opretholdt temperaturen fra -70° til -65°C . Derpå blev tilsat gennem 1 time iod (25 g, 0,1 mol) i 250 ml

ether, idet man opretholdt det samme temperaturområde. Reaktionsblandingen blev opvarmet til stuetemperatur og derpå bragt tilbage til 2°C. Man tilsatte dråbe for dråbe vand (100 ml). Etherlaget blev frasepareret, vasket med vandig thiosulfat og derpå med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat, inddampet til dannelsen af en olie og destilleret til dannelsen af 3-iodofuran (15,7 g, kogepunkt 48°C/28 mm).

PRÉPARATION 32

3-methoxyfuran

10 Man opløste metallisk natrium (5,6 g, 0,24 mol) i 150 ml tør methanol. Derpå blev tilsat 3-iodofuran (15,7 g, 0,08 mol) og cuprooxid (8 g, 0,1 mol), og blandingen blev holdt under tilbagesvaling med kraftig omrøring i 42 timer. Reaktionsblandingen blev kølet til stuetemperatur, fortyndet
15 med 200 ml vand, og reaktionsproduktet blev ekstraheret over i 100 ml ether. Etherekstrakten blev tilbagevasket med 15 ml vand, tørret over vandfrit natriumsulfat og inddampet til dannelsen af rå 3-methoxyfuran (ca. 3-4 g af ca. 50 procents renhed), der var egnet til yderligere bearbejdning.
20

PRÉPARATION 33

5-phenyl-2-thenaldehyd

1-phenylthiophen [1,6 g, 0,01 mol, der var fremstillet i overensstemmelse med J. Am. Chem. Soc. 46, 2339 (1924)]
25 blev opløst i 20 ml tetrahydrofuran og kølet til -40°C. Man tilsatte i løbet af 3 minutter butyllithium i hexan (4,5 ml med styrken 2,2M), idet man opretholdt temperaturen ved -40°C til -30°C. Blandingen blev opvarmet til 0°C og derpå kølet til -40°C. Man tilsatte dimethylformamid (1,2 ml, 15 mmol), idet man opretholdt temperaturen
30 -40°C til -30°C. Blandingen blev opvarmet til stuetempe-

ratur og holdt i 0,5 time, hvorpå den blev kølet igen til 0°C, udslukket med 6 ml 6N saltsyre, fortyndet med 10 ml vand og ekstraheret med 20 ml ether. Inddampning af ether-ekstrakten til tørhed førte til råproduktet (1,9 g). Om-
5 krystallisation ud fra ca. 35 ml hexan førte til rensset 5-phenyl-2-thenaldehyd (0,9 g, smp. 90 - 92°C).

PRÆPARATION 34

4-brom-3-thenaldehyd

3,4-dibromthiophen (15 g, 0,062 mol, J. Org. Chem. 36, 2690 (1971)) i 20 ml ether blev afkølet til -70°C, og man
10 tilsatte dråbe for dråbe igennem 5 minutter butyllithium i hexan (34,8 ml med styrken 2,1M, 0,073 mol). Efter omrøring i 5 minutter ved -70°C blev opløsningen overført igennem nylonrørføring under nitrogentryk til en opløsning
15 af dimethylformamid (6,8 g, 0,093 mol) i 35 ml ether. Den derved fremkomne blanding blev opvarmet til tilbagesvaling i 2 timer, afkølet til stuetemperatur, vasket i rækkefølge med to portioner 1N saltsyre, en portion mættet natriumhydrogencarbonat og en portion saltvand, tørret over vand-
20 frit magnesiumsulfat, filtreret og opkoncentreret til en olie. Denne olie blev destilleret to gange til dannelse af 4-brom-3-thenaldehyd (5,7 g, kogepunkt 81-84°C/0,8 mm, m/e 192/190).

PRÆPARATION 35

25

2-phenylfuran

Man forenede anilin (46,5 g, 0,5 mol) med 500 ml vand og 100 ml koncentreret saltsyre og kølede blandingen til -5°C. Derpå blev tilsat dråbe for dråbe igennem 45 minutter natriumnitrit (36,2 g, 0,525 mol) i 100 ml vand, idet man
30 holdt temperaturen -3°C til -5°C. Efter at tilsætningen var afsluttet, blev blandingen omrørt i 30 minutter ved -5°C,

og man tilsatte zinkchlorid (68 g). Den maksimale udfældning af diazoniumsaltet blev opnået ved tilsætning af 100 g natriumchlorid. Blandingen blev omrørt i 5 minutter med kølebadet borttaget, hvorpå den blev forsigtigt filtreret uden vaskning og lufttørret i 2 timer. (Forudgående vakuumtørring af dette reaktionsprodukt førte til eksklusiv dekomponering). Diazoniumsaltet som mellemprodukt blev bragt i suspension i 750 ml furan ved 0°C. Man tilsatte under kraftig omrøring pulveriseret natriumhydroxid (5 g) efterfulgt af vandfrit natriumacetat (10 g). Reaktionsblandingen blev omrørt i 5 timer ved 0°C og derpå i 16 timer ved stuetemperatur. Faste bestanddele blev fjernet ved filtrering, og filtratet blev indampet til råproduktet (25 ml i form af en olie). Destillation førte til 1-phenylfuran (9,2-9,6 g, kogepunkt 87-95°C/15 mm, kogepunkt 50°C/1 mm).

PRÆPARATION 36

2-phenyl-2-(2-thienyl)-1,3-dioxolan

Man sammenblandede 2-benzoylthiophen (19 g, 0,1 mol), ethylenglycol (11 ml, 0,2 mol), toluen (150 ml) og p-toluensulfonsyre (ca. 0,2 g) og holdt blandingen under tilbagesvaling i 6 timer. Vand som biprodukt blev opsamlet i en Dean-Stark-fælde. TLC (1:8 ethylacetat:hexan) indikerede, at omsætningen var ca. 40% gennemført. Man tilsatte yderligere ethylenglycol (30 ml) og fortsatte tilbagesvalingen i 35 timer. Omsætningen var stadig ufuldstændig. Reaktionsblandingen blev fortyndet med 200 ml ether, vasket to gange med 150 ml portioner vand og opkoncentreret til tørhed. Inddampningsresten blev kromatograferet på ca. 500 ml silicagel med 1:8 ethylacetat:hexan som elueringsmiddel og overvågning ved TLC. De hurtigtgående, reaktionsprodukt indeholdende fraktioner blev forenet og indampet til dannelse af 2-phenyl-2-(2-thienyl)-1,3-dioxolan [8 g, olie, Rf 0,6 (1:8 ethylacetat:hexan)].

PRÆPARATION 37Methyl-4-methoxy-3-thenoat

- Man opløste methyl-4-acetoxy-3-thenoat (U.S.A.-patentskrift nr. 3 144 235; 10 g) i 20 ml methanol og tilsatte dette
- 5 til 100 ml methanol indeholdende 0,31 ml koncentreret svovlsyre. Blandingen blev holdt under tilbagesvaling i 4 dage og derpå neutraliseret med 0,6 g natriumacetat, og opløsningsmidlet blev fjernet ved afdampning. Inddampningsresten blev opløst i 200 ml ether. Etheropløsningen blev vasket i rækkefølge med to 50 ml portioner vand, to 50 ml
- 10 portioner 1N natriumhydroxid og to 50 ml portioner saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dannelse af en olie, der krystalliserede ved henstand (4,35 g; smp. 64 - 66°C).
- 15 Når denne reaktionsblanding blev oparbejdet efter kun en dags forløb, isolerede man kun et lavt udbytte af det ønskede reaktionsprodukt (2,2 g). De to ekstrakter i 1N natriumhydroxid blev forenet og gjort sure, hvorved der udfældedes methyl-4-hydroxy-3-thenoat (5,13 g). Når denne alkohol blev opløst i 100 ml methanol indeholdende 0,3 ml koncentreret svovlsyre og holdt under tilbagesvaling i 3 døgn, førte ovenfor beskrevne oparbejdning til den i overskriften
- 20 omtalte forbindelse (2,10 g, smp. 64-66°C).

PRÆPARATION 38

25 1-(4-methoxy-3-thienyl)methanol

- Man opløste methyl-4-methoxy-3-thenoat (U.S.A.-patentskrift nr. 4 144 235; 3,9 g, 23 mmol) i 50 ml toluen og afkølede det i et bad af acetone og tøris. Derpå blev tilsat dråbe for dråbe igennem 30 minutter diisobutylaluminiumhydrid
- 30 (46 ml med styrken 1M i hexan, 46 mmol). Blandingen blev omrørt i yderligere 2 timer ved badets temperatur og fik derpå lov til at opvarme til stuetemperatur. Idet man holdt

temperaturen under 30°C, tilsatte man langsomt methanol (14,7 g, 18,6 ml, 0,46 mol). Blandingen blev derpå omrørt i 16 timer ved stuetemperatur, på hvilket tidspunkt der var blevet dannet et granulát-bundfald. Blandingen blev filtreret over diatoméjerd med vask med methanol. Det samlede filtrat og vaskevæskerne blev opkoncentreret til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie (2,8 g, m/e 144).

PREPARATION 39

10 4-methoxy-3-thenaldehyd

Man opløste pyridiniumchlorchromat (6,4 g, 29,7 mmol) i 100 ml methylenchlorid og tilsatte det i én omgang til en opløsning af reaktionsproduktet fra forudgående eksempel (2,8 g, 19,8 mmol) ligeledes i 100 ml methylenchlorid. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 3 timer, fortyndet med 200 ml ether og dekanteret fra det sorte bundfald. Bundfaldet blev vasket med to 100 ml portioner ether. Kombinationen af dekantat og vaskevæskerne blev filtreret, vasket i rækkefølge med to portioner 1N saltsyre, en portion vand, to portioner 1N natriumhydroxid og én portion saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og opkoncentreret til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie [2,6 g; m/e 142; IR (CH₂Cl₂) 1688, 1544 cm⁻¹].

25 PREPARATION 40

Ethyl-4-ethoxy-4-thenoat

Idet man stort set fulgte fremgangsmåden beskrevet i U.S.A.-patentskrift nr. 4 144 235, opløste man methyl-4-acetoxy-3-thenoat (20 g) i 240 ml ethanol, hvorpå man tilsatte 9,62 ml koncentreret svovlsyre. Reaktionsblandingen blev forsigtigt tilbagesvælet igennem 79 timer og derpå neutraliseret med

natriumacetat (1,2 g) og inddampet til dannelse af en olie. Sidstnævnte blev fordelt imellem 400 ml ether og 50 ml vand. Det organiske lag blev frasepareret og vasket i rækkefølge med 75 ml vand, tre 50 ml portioner 1N natriumhydroxid og
 5 to 75 ml portioner saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie [14,9 g, pNMR indikerer fuldstændig ethylester, ingen methylester].

PRÆPARATION 41

10 1-(4-ethoxy-3-thienyl)methanol

Idet man fulgte fremgangsmåden i præparation 38, blev reaktionsproduktet fra den forudgående præparation (14 g) omdannet til den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie (9,15 g).

15 PRÆPARATION 42

4-ethoxy-3-thenaldehyd

Idet man fulgte fremgangsmåden i præparation 39, blev reaktionsproduktet af den forudgående præparation (9,15 g) omdannet til den i overskriften nævnte forbindelse, der først
 20 blev isoleret i form af en olie, som hurtigt udkrystalliserede ved afkøling [8,18 g; smp. 42-45°C; m/e 156; IR (KBr) 3090, 2997, 1688 cm⁻¹].

PRÆPARATION 43

n-propyl-4-(n-propoxy)-3-thenoat

25 Idet man fulgte fremgangsmåden i præparation 40, og idet man anvendte en reaktions-tilbagesvalingstid på 10 dage, omdannede man methyl-4-acetoxy-3-thenoat (6 g) i 750 ml 1-propanol indeholdende 0,10 ml koncentreret svovlsyre til den i

overskriften nævnte forbindelse i form af en olie (5,4 g; m/e 228).

PRÆPARATION 44

1-[4-(n-propoxy)-3-thienyl]methanol

- 5 Idet man fulgte fremgangsmåden fra præparation 38, blev reaktionsproduktet fra den forudgående præparation (5,4 g) reduceret til den i overskriften nævnte forbindelse, der blev isoleret i form af en olie (3,44 g; m/e 172).

PRÆPARATION 45

4-(n-propoxy)-3-thenaldehyd

Idet man fulgte fremgangsmåden i præparation 39, omdannede man reaktionsproduktet af den forudgående præparation (3,34 g) til den i overskriften nævnte forbindelse [3,19 g; m/e 170; IR (CH_2Cl_2) 1689, 1539 cm^{-1}].

PRÆPARATION 46

Ethyl-4-methoxy-2-methyl-3-thenoat

- 15 Ethyl-4-hydroxy-2-methyl-3-thenoat [Chem. Ber. 48, p. 593 (1915); 7,8 g] blev forenet med 600 ml methanol og 0,25 ml koncentreret svovlsyre og holdt under tilbagesvaling i
- 20 21 timer. Reaktionsblandingen blev inddampet til dannels af en olie, opløst i 500 ml ether, vasket med to 50 ml portioner 1N natriumhydroxid og derpå med en portion saltvand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat og inddampet til dannels af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en
- 25 olie (7,8 g; m/e 200; pNMR/ CDCl_3 inkluderer singlet OCH_3 -protoner ved 3,9 ppm). Reaktionsproduktet er forurennet med en mindre andel af den tilsvarende methylester.

PRÆPARATION 47(4-methoxy-2-methyl-3-thienyl)methanol

Reaktionsproduktet fra den forudgående præparation (7,8 g, 0,039 mol) blev opløst i 100 ml hexan og 75 ml toluen og
5 afkølet til -78°C . Man tilsatte dråbe for dråbe igennem 40 minutter diisobutylaluminiumhydrid (78 ml med styrken 1M i hexan, 0,078 mol). Blandingen blev omrørt i 2 timer ved -78°C , opvarmet til stuetemperatur og omrørt i yderligere 16 timer. Til reaktionsblandingen blev tilsat dråbe for
10 dråbe methanol (25,0 g, 31,6 ml, 0,78 mol), idet man holdt temperaturen ved 35°C . Efter omrøring i 1,5 timer ved stuetemperatur blev reaktionsblandingen gjort klar ved filtrering over diatoméjord med grundig vask med methanol og genopslæmning af filterkagen samt til slut vask med methylenchlorid. Kombinationen af filtrat og vaskevasker blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet
15 til dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie (5,56 g; m/e 158; IR (CH_2Cl_2) 3598, 1582, 1708 cm^{-1}).

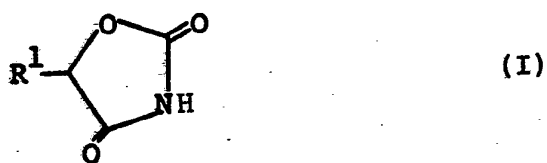
20

PRÆPARATION 484-methoxy-2-methyl-3-thenaldehyd

Idet man fulgte fremgangsmåden i præparation 39, omdannede man reaktionsproduktet af den forudgående præparation (5,4 g, 0,034 mol) til den i overskriften nævnte forbindelse,
25 der blev isoleret i form af en olie [5,23 g; Rf 0,36 (chloroform)].

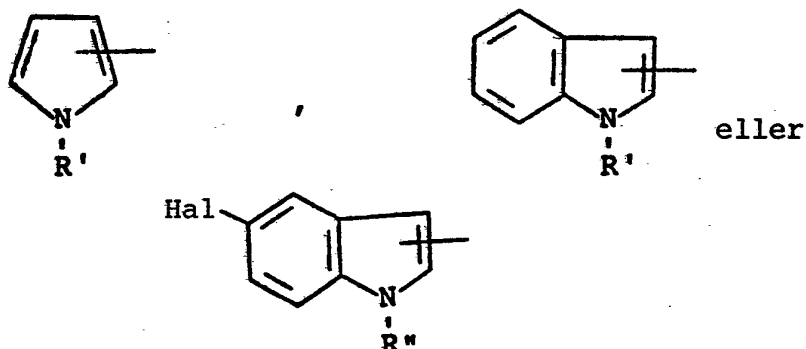
P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5-substituerede oxazolidin-2,4-dioner med den almene formel (I)



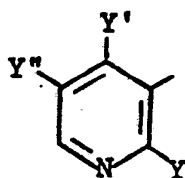
hvor R^1 betyder

(i)



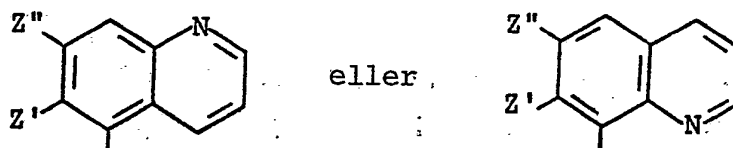
5 hvor R^1 betyder (C_1-C_4) alkyl eller phenyl, R'' betyder hydrogen, (C_1-C_4) alkyl eller phenyl, og Hal betyder halogen,

(ii)



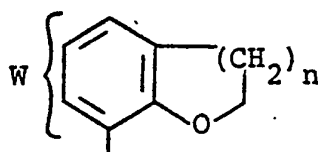
hvor Y betyder hydrogen eller (C_1-C_3) alkoxy, Y' betyder hydrogen eller (C_1-C_3) alkyl, og Y'' betyder hydrogen eller halogen,

(iii)



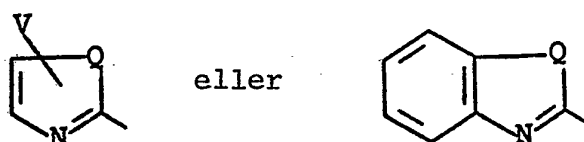
hvor Z' betyder hydrogen, halogen eller (C_1-C_3) alkoxy, og Z'' betyder hydrogen eller halogen,

(iv)



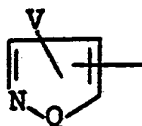
hvor W betyder hydrogen eller halogen, og n er 1 eller 2,

(v)



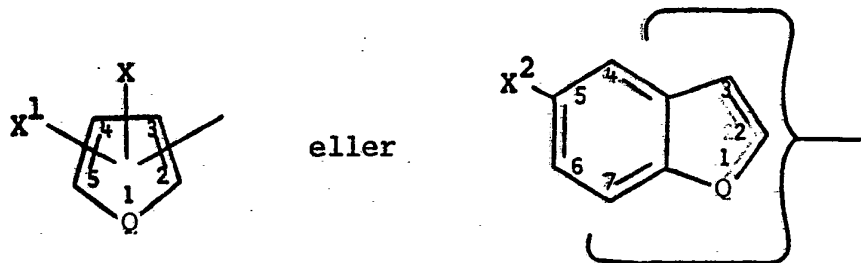
5 hvor Q betyder svovl eller oxygen, og V betyder hydrogen eller (C_1-C_3) alkyl,

(vi)



hvor Q betyder svovl eller oxygen, og V betyder hydrogen eller (C_1-C_3) alkyl, eller

(vii)



hvor Q betyder svovl eller oxygen, X betyder hydrogen, halogen, methyl, phenyl eller (C_1-C_3) alkoxy, X^1 betyder hydrogen eller methyl, og X^2 betyder hydrogen eller halogen,

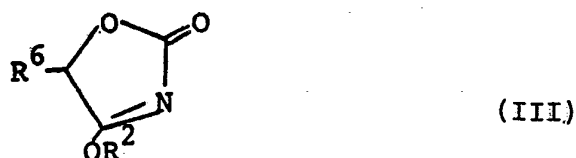
5 eller farmaceutisk acceptable kationsalte deraf,

eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af de forbindelser, hvori R^1 indeholder en basisk nitrogenfunktion, k e n d e t e g n e t ved, at

10 (a) en forbindelse med formlen



i et reaktionsinert opløsningsmiddel omsættes med phosgen til dannelse af et mellemprodukt med formlen

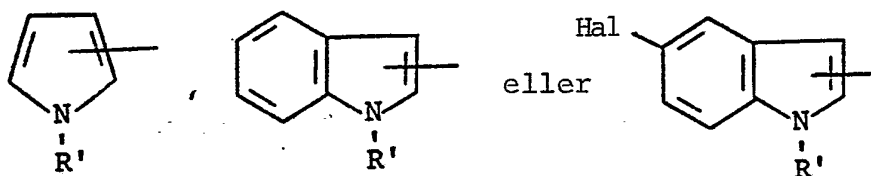


og dette mellemprodukt med formelen (III), med eller uden isolering deraf, hydrolyseres til dannelsen af en forbindelse med formelen



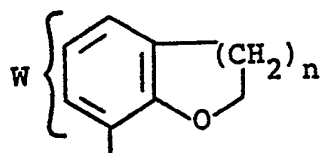
i hvilke formler R^2 betyder (C_1-C_3) alkyl, og R^6 betyder

(i)



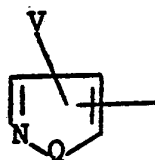
5 hvori R' betyder (C_1-C_4) alkyl eller phenyl, og Hal betyder halogen,

(ii)



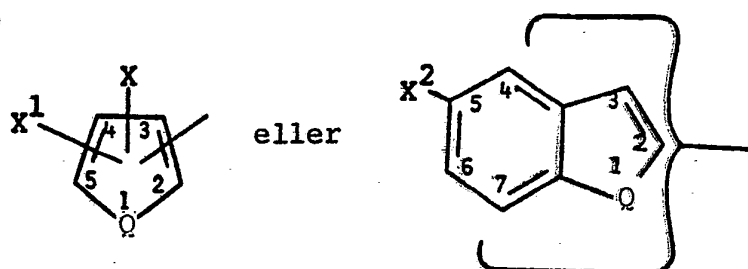
hvor W og n har den ovenstående betydning,

(iii)



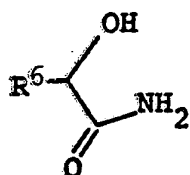
hvor Q og V har den ovenstående betydning, eller

(iv)



hvor Q , X , X^1 og X^2 har den ovenstående betydning, eller

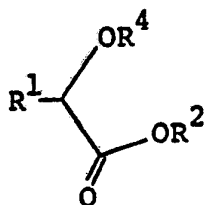
(b) en forbindelse med formlen



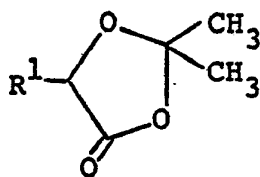
(V)

hvor R^6 har den ovenstående betydning, i et reaktionsinert opløsningsmiddel omsættes med enten et alkylchlorformiat i nærvær af en svag base eller et dialkylcarbonat i nærvær af en stærk base, eller

(c) en ester med formlen

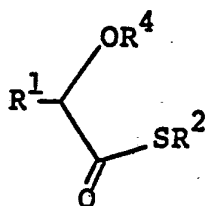


(VI)



(VII)

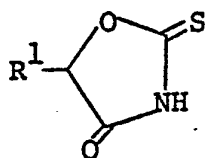
eller



(VIII)

i hvilke formler R^4 betyder hydrogen, lavere-alkanoyl eller benzoyl, og R^1 og R^2 har den ovenstående betydning, i et reaktionsinert opløsningsmiddel omsættes med urin-
 5 stof eller en urethan i nærvær af en stærk base, eller

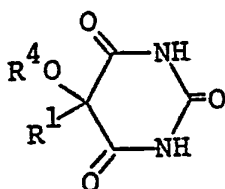
(d) en thioforbindelse med formlen



(X)

hvor R^1 har den ovenstående betydning, i et reaktions-
 inert opløsningsmiddel oxideres, eller

(e) en forbindelse med formlen

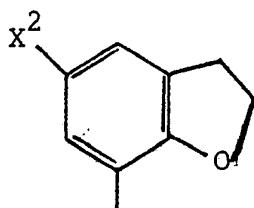


(XIV)

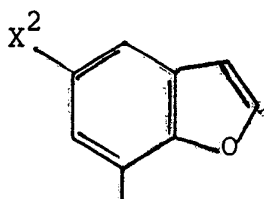
10 hvor R^1 og R^4 har den ovenstående betydning, hydro-
 lyseres,

hvorpå der, om ønsket gennemføres en eller flere af
 følgende bireaktioner:

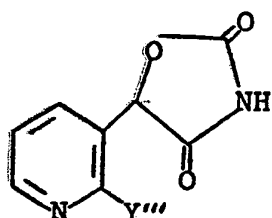
(f) en dannet forbindelse, hvor R^1 er



hvor X^2 betyder hydrogen eller halogen, oxideres til den tilsvarende forbindelse, hvori R^1 er

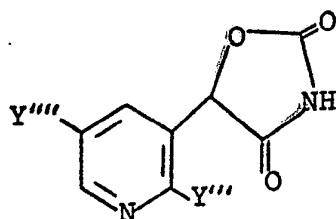


(g) en dannet forbindelse med formlen



(XVIII)

5 halogeneres med halogen i et vandigt opløsningsmiddel til dannelse af en forbindelse med formlen



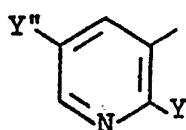
(XIX)

i hvilke formler Y''' betyder (C_1-C_3) alkoxy, og Y'''' betyder halogen,

(h) en dannet forbindelse med formlen (I) omdannes til et farmaceutisk acceptabelt kationsalt deraf,

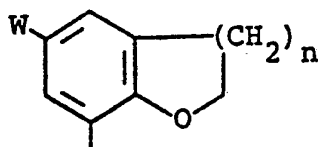
5 (i) en dannet forbindelse med formlen (I), som har et basisk nitrogenatom i R^1 -substituenten, omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er



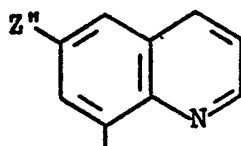
hvor Y er (C_1-C_2) alkoxy, og Y'' er hydrogen, chlor eller fluor.

10 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 henholdsvis R^6 er



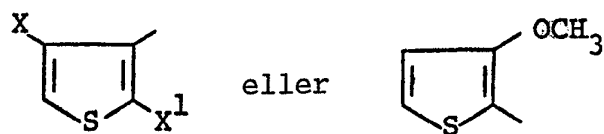
hvor W er chlor eller fluor, og n er 1 eller 2.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er



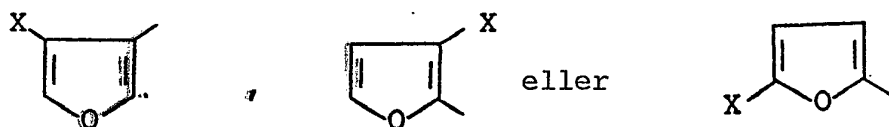
15 hvor Z'' er chlor eller fluor.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 henholdsvis R^6 er



hvor X er (C₁-C₂)alkoxy, og X¹ er hydrogen eller methyl.

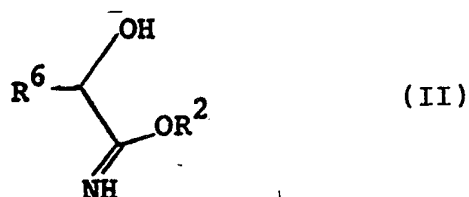
6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R¹ henholdsvis R⁶ er



hvor X er hydrogen eller halogen.

5 7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den i reaktion (c) anvendte ester har formelen (VIII).

8. Carboximidat-forbindelser med den almene formel



10 hvori R² og R⁶ har den i krav 1 angivne betydning, til anvendelse som udgangsmaterialer ved fremgangsmåden ifølge krav 1.