Anellierte Lactone aus Bay-K-8644 und Dihydropyridin-Nebenprodukten der *Hantzsch*-Synthese⁺

Klaus Görlitzer^{*} und Eckhardt Schmidt¹⁾

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstr. 55, 3300 Braunschweig

Eingegangen am 7. September 1990

Bay-K-8644 (1) reagiert mit Pyridiniumbromidperbromid (PBPB) zum anellierten 1,4-Dihydropyridin (DHP)-lacton 7 und der Pyridiniumverbindung 8; mit UV A-Licht entstehen daraus die 3-Pyridinole 10 und 11. Aus dem Diester-1,4-DHP 2 können mit PBPB das Monolacton 12, das Bislacton 13 und das Dibrommethylderivat 14 isoliert werden. Das zu 1 isomere 1,2-DHP 4 liefert mit PBPB nur das Oxidationsprodukt 17, während das Diester-1,2-DHP 5 außer dem Pyridin (Py) 18 zu den anellierten 1,2-DHP-lactonen 19 und 24 führt. Aus 24 wird durch Solvolyse 25 erhalten. Alle DHP werden zu den korrespondierenden Pyridinen dehydriert. Durch anodische Oxidation werden die Halbstufenpotentiale für das System DHP/Py bestimmt, deren Abhängigkeit von strukturellen Parametern wird diskutiert. Bei der polarographischen Bestimmung des Pyridinbislactons 16 entsteht in zweielektroniger Reaktion das 1,4-DHP 13, was durch präparative kathodische Reduktion bewiesen wird.

Anellated Lactones from Bay-K-8644 and Dihydropyridine By-Products in the *Hantzsch* Synthesis

Bay-K-8644 (1) reacts with pyridiniumbromide perbromide (PBPB) to yield the anellated 1,4-dihydropyridine (DHP) lactone 7 and the pyridinium compound 8, whose irradiation with UV A-light leads to the 3-pyridinoles 10 and 11. The monolactone 12, the bislactone 13 and the dibromomethyl derivative 14 can be isolated from the diester-1,4-DHP 2 with PBPB. The 1,2-DHP 4, isomeric to 1, with PBPB only gives the oxidation product 17, while the diester-1,2-DHP 5 leads to the pyridine (Py) 18 as well as to the anellated 1,2-DHP-lactones 19 and 24. 25 is obtained from 24 by solvolysis. All DHPs are dehydrogenated to the corresponding pyridines. The half-wave potentials of the DHP/Py system are determined by anodic oxidation and relationships to structural parameters are discussed. The 1,4-DHP 13 is formed in a two electronic reaction from the pyridine lactone 16 by polarographic assay, which is proven by preparative cathodic reduction.

Bei der Hantzsch-Synthese des Calcium-Agonisten Bay-K-8644 (1) entstehen als Nebenprodukte die symmetrischen 1,4-Dihydropyridine (DHP), der Diester 2 und die Dinitroverbindung 3, sowie die isomeren 1,2-DHP $4-6^{2}$.



Schema 1

Die Umsetzung der DHP-Ester 1, 2, 4 und 5 mit Pyridiniumbromidperbromid (PBPB) hat sich als einfacher Zugang zu anellierten DHP-Lactonen bewährt^{3,4)}. Aus 2 ist bereits sowohl das anellierte Monolacton^{3,5)} als auch das Bislacton⁶⁾ dargestellt worden. Die Dehydrierungsprodukte der DHP-Lactone können als Neben-Metaboliten der DHP-Ester auftreten⁷⁾. Für die Nitro-DHP-Lactone sind Untersuchungen zur photochemischen Stabilität²⁾ von Interesse.

Bei der Reaktion von Bay-K-8644 (1) mit PBPB und Pyridin unter Young-Bedingungen³⁾ werden zwei gelbe Produkte erhalten, von denen eines wasserlöslich ist und in alkalischer Lösung eine tiefrote Farbe annimmt. Die im Vergleich zum Edukt schwerer lösliche gelbe Substanz erweist sich aufgrund der spektroskopischen Daten als das Nitro-1,4-DHP-Lacton 7.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit⁸⁾ über die calciumagonistische Wirkung von Bay-K-8644 und verwandter Verbindungen wird das Lacton 7 unter der Bezeichnung Bay-Q-7274 erwähnt; Angaben über die Herstellung und analytische Daten fehlen jedoch.

Die bei der Umsetzung mit PBPB primär entstehende, instabile 2-Brommethyl-Verbindung kann nucleophil sowohl intramolekular unter Bildung des Lactons 7 als auch durch das als Hilfsbase zum Abfangen von freigesetztem HBr eingesetzte Pyridin angegriffen werden, wobei ein quartäres Ammoniumsalz resultiert. Letzteres ist als gelbes Pyridiniumchlorid 8A faßbar und wird durch Alkali zum roten Betain 8B deprotoniert.

NOE-Experimente, die die Substitution der 2-Methyl-Gruppe beweisen sollten, führten nach Sättigung der jeweils verbliebenen Methylprotonen zu keiner Verstärkung eines anderen Signals. Die ähnliche chemische Verschiebung der 6-CH₃-Gruppe in 1 und derjenigen von 8A spricht jedoch für die getroffene Zuordnung.

Das 1,4-DHP-Lacton 7 läßt sich mit aktiviertem Braunstein in Toluol zum Furo[3,4-b]pyridin 9, einem möglichen Metaboliten von Bay-K-8644 oxidieren. Bei der Bestrahlung von 7 in MeOH mit UV A-Licht entsteht das 3-Pyridinol 10⁹; in gleicher Weise reagiert 8A zu 11.

^{*)} Herrn Prof. Dr. Drs. h. c. H. Oelschläger mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.



Schema S

Bei der Umsetzung des Diester-1,4-DHP's 2 mit PBPB

nach $Young^{3}$ entsteht neben dem Lacton 12^{5} in geringer Menge das Bislacton 13^{6} . Setzt man für die beiden Methyl-

gruppen in 2- und 6-Position je ein Äquivalent Brom ein, so wird das Bislacton 13 zum Hauptprodukt. Bei einer weite-

ren Erhöhung der zugesetzten Menge an PBPB sinkt der

Anteil an 13 im Produktgemisch drastisch und mit 28 proz.

Ausbeute wird 14, ein Monolacton mit einer Dibrommethyl-Gruppe, isoliert. Versuche, 14 zu einem Bislacton-Derivat zu cyclisieren, sind nicht gelungen.

Aus den 1,4-DHP-Lactonen werden durch Dehydrierung mit MnO_2 die Pyridine 15 und 16 dargestellt.

Bei der Umsetzung des zu Bay-K-8644 isomeren 1,2-DHP 4 mit PBPB erhält man nur dessen Oxidationsprodukt,

880

Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 879-886 (1991)

Dihydropyridin-Nebenprodukte der Hantzsch-Synthese



das Pyridin 17²⁾. HPLC-Untersuchungen der Mutterlauge lieferten keine Hinweise auf das Vorhandensein von Substanzen mit Lacton-Partialstruktur.

Auch bei der Reaktion des Diester-1,2-DHP 5 mit PBPB nach $Young^{3)}$ ist die Oxidation zum korrespondierenden Pyridin $18^{2)}$ der bevorzugt ablaufende Prozeß. Als Nebenpro-



881



Schema 6

dukt kann hier jedoch eine gegenüber dem Edukt schwerer lösliche, hellgelbe Substanz isoliert werden, der die Struktur eines der drei isomeren Lactone 19-21 zukommt. Die Entscheidung zugunsten von 19 läßt sich eindeutig durch NOE-Differenzmessungen treffen.

Auch 19 wird durch MnO₂ zum Pyridinlacton 22 oxidiert. Durch Erhöhung der PBPB-Menge sollte 5, analog zur Darstellung von 13 aus 2, zum Bislacton 23 cyclisieren. Die erhaltene gelbe Substanz erweist sich aufgrund der spektroskopischen Ergebnisse nur als Vorstufe der gesuchten Verbindung, nämlich als das Monobrom-Derivat von 19, das 1,2-DHP-Lacton 24. Der Versuch, durch Erhitzen von 24 mit methanolischer NaOH und anschließendem Ansäuern den Ringschluß zum Bislacton 23 zu erreichen, führt dagegen unter Solvolyse zur Methoxymethylverbindung 25.

Elektrochemische Untersuchungen

Das Halbstufenpotential des Redox-Systems Dihydropyridin/Pyridin und damit die Stabilität der DHP wird durch die Struktur der Substituenten stark beeinflußt^{2,10-14)}.

Die durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode (RPE) mit Hilfe der Differenzpuls-Voltammetrie

(DPV) ermittelten Halbstufenpotentiale $E_{1/2(A)}$ der 1,4- und 1,2-DHP-Lactone sowie der korrespondierenden Ester-Edukte sind zu Vergleichszwecken in Tab. 1 und 2 zusammengestellt.

CF3

Tab. 1	: 1,4-DHP	Tab. 2:	1,2-DHP
	^E 1/2(A) ^V		^E 1/2(A) ^V
	(VS GKE)	<u> </u>	(vs GKE)
1	+ 1.35	5	+ 0.84
2	+ 1.12		
7	+ 1.63	19	+ 1.05
8 X	+ 1.59	24	+ 1.17
8B	+ 1.65	25	+ 1.24
12	+ 1.35		
13	+ 1.60		
14	+ 1.55		

Daraus geht hervor, daß von den isomeren Verbindungen die 1,4-DHP wesentlich beständiger sind, denn die Potentiale liegen um $\Delta E = 0.3$ V positiver. Die Anellierung mit einem planaren Lactonring anstelle der frei drehbaren Esterund Methyl-Gruppen bewirkt ebenfalls eine Stabilitätserhö-



hung; pro Lactonring sind die Potentiale um mindestens ΔE = 0.2 V positiv verschoben. Auch der Austausch einer Ester- durch eine stärker elektronenziehende Nitro-Gruppe zeigt den gleichen positiven Effekt. Die Substitution einer Methylgruppe durch Elektronenakzeptoren bewirkt eine Erhöhung des Potentials, die beim kationischen Pyridin-N besonders stark ausgeprägt ist. Im Vergleich zu den Calcium-Antagonisten Nifedipin mit $E_{1/2(A)} = +1.15$ V oder 2 sind die calciumagonistisch wirkenden 1,4-DHP wesentlich stat biler gegenüber Oxidationsmitteln.

Im Gegensatz zu den aus Ester- oder Monolacton-DHP durch Dehydrierung erhaltenen Pyridinen, zeigt das Bislacton-Pyridin 16 bei der kathodischen Reduktion an der Quecksilbertropfelektrode (DME) nach der Methode der Differenzpuls-Polarographie (DPP) ein Halbstufenpotential E1/2(K) bei - 1.24 V (vs GKE), das entsprechend der Intensität eine zweielektronige Umsetzung repräsentiert. Die Vermutung lag nahe, daß das Pyridin 16 zu einem DHP reduziert worden ist. Zum Strukturbeweis wurde deshalb eine präparative kathodische Reduktion an einer Bodenquecksilberelektrode¹⁵⁾ bei konstantem Strom unter HPLC-Kontrolle durchgeführt. Nachdem etwa 90% der für eine 2-Elektronen-Reduktion vorausberechneten 392 µAeq an Strom umgesetzt waren, konnte durch HPLC kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Neben einem intensiven Signal für das Hauptprodukt wurden zwei sehr schwache Nebenprodukt-Peaks registriert. In den Dioden-Array-Detektion (DAD)-UV-Spektren wird nur für das Hauptprodukt das für DHP charakteristische Maximum bei 330 nm erhalten, während die Nebenprodukte längstwellige Maxima um 270 nm aufweisen. Die nach Aufarbeitung für das isolierte Hauptprodukt erhaltenen analytischen und spektralen Daten stimmen mit denen des 1,4-DHP 13 überein (s. Formelschema 4).

Wir danken Herrn Prof. Dr. J. Volke, Prag, für wertvolle Ratschläge und die Unterstützung bei den voltammetrischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben²⁾. CLC: Zentrifugalschichtchromatographie. Halogen-Elementaranalysen: Institut für Pharmazeutische Chemie; Br und Cl: Schöniger-Aufschluß, Titration mit 0.02 N-AgNO3, potentiometrische Indikation [Ag-Elektrode, Mercurosulfatelektrode (MSE)], Faktorbestimmung mit 1-Chlor-2,4-dinitro-benzol. F: Schöniger-Aufschluß, Titration mit 0.01 N-La(NO3)3, potentiometrische Indikation [Fluorid-selektive Kristallmembranelektrode, gesättigte Kalomelelektrode (GKE)], Faktorbestimmung mit 4-Fluorbenzoesäure.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Dehydrierung von DHP (AAV 1)

0.5 mmol Dihydropyridin werden in 50 ml Toluol gelöst und mit 0.5 g aktiviertem Braunstein unter Rückfluß am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt, bis durch HPLC kein Edukt mehr nachweisbar ist. Man filtriert heiß und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur photochemischen Darstellung von 3-Pyridinolen (AAV 2)

1 mmol Nitro-Dihydropyridin wird in 100 ml MeOH gelöst und mit UV A-Licht (315-400 nm) (Philips UV-Lampe, Typ 48336) in einem Abstand von ca. 15 cm bestrahlt, bis durch HPLC kein Edukt mehr nachweisbar ist. Die Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingeengt, das verbleibende Öl in 100 ml CH2Cl2 aufgenommen und zweimal mit je 100 ml 0.01 N-NaOH extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 4 ml konz. HCl versetzt und zweimal mit je 100 ml CH2Cl2 extrahiert. Die org. Phase wird mit Na2SO4 getrocknet und i.Vak. zur Trockne eingeengt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von DHP-Lactonen (AAV 3)

2 mmol Ester-DHP, 3.33 mmol Pyridin und 2.33 mmol Pyridiniumbromid-perbromid (PBPB) werden in 15 ml wasserfreiem CHCl3 unter Feuchtigkeitsausschluß 30 min bei 0°C gerührt. Man fügt 35 m! CHCl3 hinzu, erhitzt 90 min unter Rückfluß und wäscht nach dem Abkühlen zuerst mit 33 ml 2 N-HCl und dann zweimal mit je 33 ml 10proz. NaCl-Lösung. Das org. Lösungsmittel wird mit Na2SO4 getrocknet und i.Vak. abdestilliert.

(R,S)-1,4,5,7-Tetrahydro-2-methyl-3-nitro-4-[2-(trifluormethyl)-phenyl]furo[3,4-b]pyridin-5-on (7)

Darstellung aus 1 nach AAV 3. Man erhitzt den öligen Rückstand mit Et₂O/EtOAc und filtriert (Lösung I). Der Rückstand wird in THF gelöst (Lösung II). Lösung I wird i.Vak. eingeengt und durch CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (65+35) aufgetrennt. Ausb. 13%.- Gelbe Kristalle, Schmp. ab 250°C (Zers.; EtOAc/Cyclohexan).- IR (KBr): $\tilde{v} = 3170$ (NH), 1730, 1680 (C=O), 1480 (NO₂), 1305 cm⁻¹ (CF₃, NO₂).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 235 sh, 267 (3.82), 388 nm (3.90).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.50 (s, 3H, 2-CH₃), 4.86 (d, J = 17 Hz, 1H, CHHO), 4.91 (d, J = 17 Hz, 1H, CHHO), 5.54 (s, 1H, 4-H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.51 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.61 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H), 10.62 (s, br., 1H, NH).- MS (EI): m/z (%) = 340 (4) [M⁺], 195 (100).- HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t₄ = 1.81 min.- C₁₅H₁₁F₃N₂O₄ (340.3) Ber. C 53.0 H 3.26 N 8.2 Gef. C 52.9 H 3.40 N 7.9.

(RS)-1-[1,4-Dihydro-3-methoxycarbonyl-6-methyl-5-nitro-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-2-yl]methyl-pyridiniumchlorid (8A) und (RS)-3-Methoxycarbonyl-6-methyl-5-nitro-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridiniomethyl-4H-pyridinid (8B)

A. Siehe Darstellung von 7. Aus Lösung II fällt nach Zugabe von EtOAc das Hydrochlorid 8A aus. Ausb. 10%. Bei der CLC von Lösung I an Kieselgel bleibt am Start das gelbe Hydrochlorid 8A, das sich mit viel MeOH als inneres Salz 8B eluieren läßt. Ausb. 8%. In methanolischer Lösung wird das innere Salz durch Zugabe von konz. HCl in das Hydrochlorid überführt.

B. Eine Lösung von 60 mg (0.13 mmol) 8A in 60 ml 0.01 N-NaOH wird mit 60 ml CHCl₃ extrahiert. Das org. Lösungsmittel wird mit Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. abdestilliert. Ausb. 50 mg (90%).

8A: Gelbe Kristalle, Schmp. ab 203°C (Zers.; THF/EtOAc).- IR (KBr): $\tilde{v} = 3160$ (NH), 1700 (C=O), 1640 (C=C), 1510 (NO₂), 1310 cm⁻¹ (CF₃, NO₂).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 260 (4.02), 266 sh, 277 sh, 401 nm (3.83).- UV (0.1 N-HCl): λ max (lg ε) = 260 (3.98), 266 sh, 276 sh, 416 nm (3.91).- UV (MeOH/0.1 N-NaOH, 9+1): λ max (lg ε) = 260 (4.16), 285 sh, 481 nm (4.15).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.56 (s, 3H, CH₃), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 5.83 (d, J = 15 Hz, 1H, CHH), 5.88 (d, ⁵J_{HF} = 2 Hz, 1H, 4'-H), 6.02 (d, J = 15 Hz, 1H, CHH), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1H, 4''-H), 7.57-7.63 (m, 3H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 8.18 (t, J = 7 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 8.64 (t, J = 8 Hz, 1H, 4-H), 9.17 (d, J = 6 Hz, 2H, 2-H, 6-H), 11.31 (s, 1H, NH).-C₂₁H₁₉ClF₃N₃O₄ (469.9) Ber. C 53.7 H 4.08 N 8.9 Cl 7.6 F 12.1 Gef. C 53.6 H 3.97 N 8.6 Cl 7.5 F 12.0.

8B: Tiefrote Kristalle, Schmp. ab 168°C (Zers., MeOH).- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1675$ (C=O), 1640, 1580 (C=C), 1490, 1350 (NO₂), 1310 cm⁻¹ (CF₃).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 260 (4.00), 402 (3.75), 484 nm (3.40).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.21 (s, 3H, CH₃), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 5.74 (d, J = 15 Hz, 1H, CHH), 5.79 (d, ⁵J_{HF} = 2 Hz, 1H, 4'-H), 5.83 (d, J = 15 Hz, 1H, CHH), 7.29 (t, J = 7 Hz, 1H, 4''-H), 7.39-7.48 (m, 3H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 8.11 (t, J = 7 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 8.59 (t, J = 8 Hz, 1H, 4-H), 8.99 (d, J = 6 Hz, 2H, 2-H, 6-H).- C₂₁H₁₈F₃N₃O₄ (433.4).

5,7-Dihydro-2-methyl-3-nitro-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-furo[3,4-b] pyridin-5-on (9)

Darstellung aus 7 nach AAV 1. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (45+55) gereinigt. Ausb. 28%.- Farblose Kristalle, Schmp. 157°C (Cyclohexan/EtOAc).- IR (KBr): $\tilde{v} = 1780$ (C=O), 1610, 1600, 1580 (C=C, C=N), 1535, 1330 (NO₂), 1315 cm⁻¹ (CF₃).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 276 nm (3.81).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 2.75$ (s, 3H, CH₃), 5.49 (d, J = 17 Hz, 1H, CHHO), 5.63 (d, J = 17 Hz, 1H, CHHO), 7.44 (d, J = 7 Hz, 1H, 6'-H), 7.77 (t, J = 7 Hz, 1H, 4'-H), 7.81 (t, J = 7 Hz, 1H, 5'-H), 7.92 (d, J = 7 Hz, 1H, 3'-H).- MS (EI): m/z (%) = 338 (100) [M⁺].- HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t_s = 4.30 min.- C₁₅H₉F₃N₂O₄ (338.2) Ber, C 53.3 H 2.68 N 8.3 Gef. C 53.3 H 2.59 N 8.2.

5,7-Dihydro-3-hydroxy-2-methyl-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-furo [3,4-b]pyridin-5-on (10)

Darstellung aus 7 nach AAV 2. Bestrahlungsdauer ca. 17 h. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (45+55) gereinigt. Ausb. 37%.- Farblose Kristalle, Schmp. ab 201°C (Zers.: Cyclohexan/EtOAc). + Fe³⁺: orange. Starke, blaue Fluoreszenz ($\lambda = 476$ nm).- IR (KBr): $\tilde{v} = 3400$ (OH, br.), 1760 (C=O), 1600 (C=C), 1560 (C=N), 1310 cm⁻¹ (CF₃).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 234 sh, 308 nm (3.90).- UV (MeOH/0.1 N-NaOH, 1+9): λ max (lg ε) = 232 (3.69), 262 (3.48), 347 nm (3.55).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 2.58$ (s, 3H, CH₃), 3.56 (s, br., 1H, OH), 5.25 (d, J = 16 Hz, 1H, CHHO), 5.32 (d, J = 16 Hz, 1H, CHHO), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.67-7.77 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 7.85 (t, J = 8 Hz, 1H, 3'-H).- MS (EI): m/z (%) = 309 (30) [M⁺], 260 (100).- HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t₃ = 1.34 min.- C₁₅H₁₀F₃NO₃ + 1/2 CH₃OH (325.3) Ber. C 57.2 H 3.72 N 4.3 Gef. C 57.3 H 3.66 N 4.6.

1-[5-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-6-methyl-4-[2-(trifluormethyl)phenyl] pyridin-2-yl]methyl-pyridiniumchlorid (11)

0.24 g (0.51 mmol) 8A werden in 200 ml MeOH gelöst und 60 h mit UV A-Licht (315-400 nm) bestrahlt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert, der Rückstand in wenig EtOH/Et₂O gelöst und gekühlt. Ausb. 0.07 g (31%).-Farblose Kristalle, Schmp. ab 207°C (Zers.; Et₂O/EtOH). + Fe³⁺: orange. Schwache, grüngelbe Fluoreszenz ($\lambda = 525$ nm).- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3380$ (OH, br.), 1725 (C=O), 1635 (C=C), 1580 (C=N), 1315 cm⁻¹ (CF₃).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 292 nm (3.92).- UV (MeOH/0.1 N-NaOH 1+9): λ max (lg ε) = 265 (3.96), 280 sh, 322 nm (3.75).- UV (MeOH/0.1 N-HCl, 1+9): λ max (lg ε) = 257 sh, 291 nm (3.84).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 6.08 (s, 2H, CH₂), 7.22 (d, J = 8 Hz, 1H, 6''-H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H, 4''-H), 7.72 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H, 3''-H), 8.22 (t, J = 7 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 8.69 (t, J = 8 Hz, 1H, 4-H), 9.10 (d, J = 6 Hz, 2H, 2-H, 6-H), 9.55 (s, br., 1H, OH).- C₂₁H₁₈ClF₃N₂O₃ (438.8) Ber. C 57.5 H 4.13 N 6.4 Gef. C 57.3 H 4.05 N 6.2.

(R,S)-1,4,5,7-Tetrahydro-2-methyl-5-oxo-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]furo [3,4-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester (12)

Darstellung aus 2 nach AAV 3. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (6+4) aufgetrennt. Fraktion III (13) (s.u.) Ausb. 5%; Fraktion II (12) Ausb. 56%.- Farblose Kristalle, Schmp. 234°C (THF/Cyclohexan) (Lit.³⁾: 229-233°C).- IR (KBr): $\tilde{v} = 3260$ (NH), 1725, 1705, 1665 (C=O), 1605 (C=C), 1305 cm⁻¹ (CF₃).- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 228 (4.18), 262 (3.42), 268 (3.47), 276 (3.44), 342 nm (3.74).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 2.30$ (s, 3H, CH₃), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 4.78 (d, J = 16 Hz, 1H, C<u>H</u>HO), 4.83 (d, J = 16 Hz, 1H, CH<u>H</u>O), 5.16 (s, 1H, 4-H), 7.36 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.58 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H), 7.59 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 9.87 (s, 1H, NH).- MS (EI): m/z (%) = 353 (8) [M⁺], 208 (100).- HPLC: (MeCN/H₂O, 1+1): t_s = 2.06 min.-C₁₇H₁₄F₃NO₄ (353.3).

1,3,4,5,7,8-Hexahydro-8-[2-(trifluormethyl)phenyl]-difuro[3,4-b:3',4'-e] pyridin-1,7-dion (13)

A. siehe Darstellung von 12; Fraktion III (13) Ausb. 5%.

B. siehe Darstellung von 14; Fraktion I (13) Ausb. 7%.

C. 7.39 g (20 mmol) 2, 2.62 g (33.3 mmol) Pyridin und 12.79 g (40 mmol) PBPB werden in 250 ml CHCl₃ unter Feuchtigkeitsausschluß 2 h bei 0°C gerührt. Danach wird 90 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen zuerst mit 250 ml 2 N-HCl und dann zweimal mit je 200 ml 10proz. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Lösung wird auf 0°C gekühlt und der Niederschlag nach einigen h abgesaugt. Weitere Mengen an 13 sowie geringe Mengen an 12 und 14 werden gewonnen, wenn das Filtrat i.Vak. eingeengt und durch CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohe-xan (45+55) aufgetrennt wird. Ausb. 2.54 g (38%).

Dihydropyridin-Nebenprodukte der Hantzsch-Synthese

D. 65.7 mg (0.2 mmol) 16 werden in 40 ml MeCN gelöst, mit 80 ml Puffer pH 7.0 (0.067 M) R DAB 9 versetzt und unter N₂ an einer großflächigen Hg-Elektrode bei konstantem Strom von 9.7 x 10^{-3} A reduziert. Wenn durch HPLC kein Edukt mehr nachweisbar ist, dekantiert man die Reaktionslösung, extrahiert mit CH₂Cl₂, trocknet mit Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab. Ausb. 25 mg (37%).- Farblose Kristalle, Schmp. ab 290°C (Zers., EtOH) (Lit.⁶⁾: 294-295°C).- IR (KBr): $\tilde{v} = 3350$ (NH), 1765, 1745, 1675 (C=O), 1620 (C=C), 1310 cm⁻¹ (CF₃).- UV (Me-OH): λ max (lg ε) = 267 (3.51), 274 (3.54), 325 nm (3.92).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 4.93 (s, 1H, 8-H), 4.93 (d, J = 16 Hz, 2H, 3-CHHO, 5-CHHO), 4.98 (d, J = 16 Hz, 2H, 3-CHHO, 5-CHHO), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.63 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H), 10.67 (s, 1H, NH).- MS (EI): m/z (%) = 337 (4) [M⁺], 192 (100).- HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t₄ = 0.83 min.- C₁₆H₁₀F₃NO₄ (337.3) Ber. C 57.0 H 2.99 N 4.2 Gef. C 56.8 H 2.99 N 4.0.

(R,S)-2-Dibrommethyl-1,4,5,7-tetrahydro-5-oxo-4-[2-(trifluormethyl) phenyl]-furo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester (14)

0.37 g (1 mmol) 2, 0.16 g (1.8 mmol) Pyridin und 0.89 g (2.8 mmol) PBPB werden in 20 ml wasserfreiem CHCl3 unter Feuchtigkeitsausschluß 90 min bei 0°C gerührt. Dann fügt man 20 ml CHCl3 hinzu, erhitzt 90 min zum Rückfluß und wäscht nach dem Abkühlen zuerst mit 20 ml 2 N-HCl und dann zweimal mit je 20 ml 10proz. NaCl-Lösung. Die org. Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird in Et₂O gelöst und gekühlt. Der Niederschlag wird durch CIC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (45+55) getrennt. Fraktion II (13) Ausb. 0.05 g (7%); Fraktion I (14) Ausb. 0.14 g (28%) .- Fast farblose Kristalle, Schmp. ab 179°C (Ligroin/EtOH).- IR (KBr): v = 3250 (NH), 1730 (C=O, Lacton), 1670 (C=O, Ester), 1305 cm⁻¹ (CF₃).- UV (MeOH): $\lambda \max(\lg \epsilon) = 235 (4.35), 271 (3.75),$ 277 (3.73), 354 nm (3.76).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 3.46$ (s, 3H, OCH₃), 4.86 (d, J = 17 Hz, 1H, CHHO), 4.90 (d, J = 17 Hz, 1H, CHHO), 5.13 (s, 1H, 4-H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.83 (s, 1H, CHBr₂), 10.48 (s, 1H, NH).- MS (EI): m/z (%) = 509 (6) [⁷⁹Br, M⁺], 364 (100).- HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): $t_s = 5.43 \text{ min.- } C_{17}H_{12}Br_2F_3NO_4 (511.1) \text{ Ber. C } 40.0 \text{ H}$ 2.37 N 2.7 Gef. C 39.6 H 2.36 N 2.6.

5,7-Dihydro-2-methyl-5-oxo-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-furo[3,4-b] pyridin-3-carbonsåuremethylester (15)

Darstellung aus 12 nach AAV 1. Ausb. 66%.- Farblose Kristalle, Schmp. 142°C (Et₂O/n-Hexan).- IR (KBr): $\tilde{v} = 1775$ (C=O, Lacton), 1730 (C=O, Ester), 1595, 1575 (C=C, C=N), 1315 cm⁻¹ (CF₃).- UV (MeOH): λ max (Ig ε) = 274 nm (3.93).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.70 (s, 3H, CH₃), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 5.42 (d, J = 16 Hz, 1H, CHHO), 5.54 (d, J = 16 Hz, 1H, CHHO), 7.29 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 6'-H), 7.73 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 4'-H), 7.75 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 5'-H), 7.86 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H).- MS (EI): m/z (%) = 351 (56) [M⁺], 331 (100).- HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t_s = 2.95 min.- C₁₇H₁₂F₃NO₄ (351.3) Ber. C 58.1 H 3.44 N 4.0 Gef. C 58.2 H 3.41 N 3.9.

13.5,7-Tetrahydro-8-[2-(trifluormethyl)phenyl]-difuro[3,4-b;3',4'-e] pyridin-1,7-dion (16)

Darstellung aus 13 nach AAV 1. Der Rückstand wird durch CIC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (65+35) gereinigt. Ausb. 39%.- Farblose Kristalle, Schmp. ab 262°C (Zers.; EtOAc/Cyclohexan).- IR (KBr): $\tilde{v} =$ 1785, 1765 (C=O), 1620 (C=C), 1590 (C=N), 1320 cm⁻¹ (CF₃).- UV (Me-OH): λ max (lg ε) = 279 nm (3.90).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta =$ 5.60 (d, J = 17 Hz, 2H, 3-CHHO, 5-CHHO), 5.70 (d, J = 17 Hz, 2H, 3-CHHO, 5-CHHO), 7.43 (d, J = 7 Hz, 1H, 6'-H), 7.75 (t, J = 7 Hz, 1H, 4'-H), 7.80 (t, J = 7 Hz, 1H, 5'-H), 7.91 (d, J = 7 Hz, 1H, 3'-H).- MS (EI): m/z (%) = 335 (22) [M⁺], 266 (100).- HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t_x = 1.79 min.-C₁₆H₈F₃NO₄ (335.2) Ber. C 57.3 H 2.41 N 4.2 Gef. C 57.1 H 2.51 N 3.9.

$\label{eq:2.4-Dimethyl-5-nitro-6-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-3-carbon-sauremethylester~{(17)}^{2)}$

Darstellung aus 4 nach AAV 3 und CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (45+55). Ausb. 56%.

4,6-Dimethyl-2-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-3.5-dicarbonsäuredimethylester (18)²⁾ und

(R,S)-1,2,5,7-Tetrahydro-4-methyl-5-oxo-2-[2-(trifluormethyl)phenyl]furo [3,4-b]pyridin-3-carbonsåuremethylester (19)

Darstellung aus 5 nach AAV 3. Der Rückstand wird durch ClC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (45+55) aufgetrennt. Fraktion I (18) Ausb. 82%; Fraktion II (19) Ausb. 12%.

19: Hellgelbe Kristalle, Schmp. ab 227°C (Zers.; Ligroin/EtOH).- IR (KBr): $\tilde{v} = 3240$ (NH), 1710 (C=O, Lacton), 1680 (C=O, Ester), 1625 (C=C), 1310 cm⁻¹ (CF₃).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 229 (4.07), 268 (4.22), 368 nm (3.68).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.55 (s, 3H, CH₃), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 4.57 (d, J = 17 Hz, 1H, CHHO), 4.69 (d, J = 17 Hz, 1H, CHHO), 6.08 (s, 1H, 2-H), 7.53 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.74 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H), 8.87 (s, 1H, NH).- MS (EI): m/z (%) = 353 (5) [M⁺], 208 (100).- HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t_a = 2.58 min.- C₁₇H₁₄F₃NO₄ (353.3) Ber. C 57.8 H 3.99 N 4.0 Gef. C 57.6 H 3.68 N 4.0.

5,7-Dihydro-4-methyl-5-oxo-2-[2-(trifluormethyl)phenyl]-furo[3.4-b] pyridin-3-carbonsäuremethylester (22)

Darstellung aus 19 nach AAV 1. Ausb. 60%.- Farblose Nadeln, Schmp. 97°C (n-Hexan/EtOH).- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1765$, 1755 (C=O, Lacton), 1735 (C=O, Ester), 1600 (C=C), 1580 (C=N), 1310 cm⁻¹ (CF₃).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 272 nm (3.99).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.69 (s, 3H, CH₃), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 5.43 (s, 2H, CH₂O), 7.35 (d, J = 7 Hz, 1H, 6'-H), 7.73 (t, J = 7 Hz, 1H, 4'-H), 7.76 (t, J = 7 Hz, 1H, 5'-H), 7.90 (d, J = 7 Hz, 1H, 3'-H).- MS (EI): m/z (%) = 351 (14) [M⁺], 282 (100).- HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t_s = 3.94 min.- C₁₇H₁₂F₃NO₄ (351.3) Ber. C 58.1 H 3.44 N 4.0 Gef. C 58.1 H 3.41 N 3.9.

(R,S)-4-Brommethyl-1,2,5,7-tetrahydro-5-oxo-2-[2-(trifluormethyl) phenyl]-furo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester (24)

8.08 g (21.9 mmol) 5, 2.88 g (36.3 mmol) Pyridin und 14.00 g (43.8 mmol) PBPB werden in 250 ml wasserfreiem CHCl3 unter Feuchtigkeitsausschluß 2 h bei 0°C gerührt. Danach wird 90 min unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen zuerst mit 150 ml 2 N-HCl und dann zweimal mit je 150 ml 10proz, NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Lösung wird auf 0°C gekühlt und der Niederschlag nach einigen h abgesaugt. Ausb. 5.02 g (53%).- Gelbe Drusen, Schmp. ab 196°C (Zers.; Ligroin/EtOH).- IR (KBr): \tilde{v} = 3280 (NH), 1710 (C=O, Lacton), 1695 (C=O, Ester), 1620 (C=C), 1310 cm⁻¹ (CF₃).- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 242 sh, 269 (4.19), 274 sh, 386 nm (3.63).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.47 (s, 3H, OCH₃), 4.64 (d, J = 17 Hz, 1H, CHHO), 4.77 (d, J = 17 Hz, 1H, CHHO), 5.03 (d, J = 8 Hz, 1H, CHHBr), 5.10 (d, J = 8 Hz, 1H, CHHBr), 6.12 (d, J_{NH} = 2 Hz, 1H, 2-H), 7.56 (t, J = 7 Hz, 1H, 4'-H), 7.71 (d, J = 7 Hz, 1H, 6'-H), 7.76 (t, J = 7 Hz, 1H, 5'-H), 7.78 (d, J = 7 Hz, 1H, 3'-H), 9.04 (d, J_{NH} = 2 Hz, 1H, NH).- MS (EI): m/z (%) = 431 (10) [M⁺], 286 (100).- HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t_s = 3.75 min.- C17H13BrF3NO4 (432.2) Ber. C 47.2 H 3.03 N 3.2 Br 18.5 F 13.2 Gef. C 47.2 H 2.99 N 3.2 Br 18.6 F 13.3.

(R,S)-1,2,5,7-Tetrahydro-4-methoxymethyl-5-oxo-2-[2-(trifluormethyl) phenyl]-furo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester (25)

0.34 g (1 mmol) 24 werden in 65 ml MeOH gelöst, mit einer Lösung von 0.40 g (10 mmol) NaOH in 3.5 g H₂O versetzt und 30 min zum Rückfluß erhitzt. Dann fügt man 4 ml konz. HCl hinzu und erhitzt weitere 10 min. Nach dem Abkühlen engt man den Ansatz i.Vak. ein, verdünnt mit 100 ml H₂O, sättigt die Lösung mit NaCl und extrahiert mit Et₂O. Nach Trocknung mit Na₂SO₄ wird die org. Phase i. Vak. eingeengt und der Rückstand durch CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (45+55) gereinigt. Ausb. 0.11 g (29%).- Hellgelbe Nadeln, Schmp. ab 190°C (Zers.; n-Hexan/EtOH).- IR (KBr): \tilde{v} = 3330 (NH), 1720 (C=O, Lacton), 1695 (C=O, Ester), 1630 (C=C), 1315 cm⁻¹ (CF₃).- UV (MeOH): λ max (1g ε) = 226 sh, 267 (4.28), 373 nm (3.70).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.30 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (s, 3H, COOCH₃), 4.58 (d, J = 17 Hz, 1H, C<u>H</u>HO), 4.72 (d, J = 17 Hz, 1H, CH<u>H</u>O), 4.72 (d, J = 10 Hz, 1H, C<u>H</u>HOCH₃), 4.76 (d, J = 10 Hz, 1H, CH<u>H</u>OCH₃), 6.11 (s, 1H, 2-H), 7.55 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.76 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H), 8.84 (s, 1H, NH).-MS (EI): m/z (%) = 383 (31) [M⁺], 238 (100).- HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t₄ = 1.70 min.- C₁₈H₁₆F₃NO₅ (383.3) Ber. C 56.4 H 4.21 N 3.7 Gef. C 56.5 H 4.25 N 3.5.

Literatur

- 1 Aus der Dissertation E. Schmidt, TU Braunschweig 1990.
- 2 K. Görlitzer und E. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 785 (1991).
- 3 S.D. Young, Synthesis 1984, 617.
- 4 K. Görlitzer und E. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 359 (1991).

- 5 Bayer AG, Belg. Pat. 893.984 (31.1.1983); C.A. 98, 215488 (1983).
- 6 I. Skrastins, V.V. Kastron, R. Vitolins, M. Stivrina, R.M. Zolotoyabko und G.A. Duburs, Khim.-Farm. Zh. 23, 176 (1989); C.A. 110, 185620 (1989).⁺⁾

⁺⁾ Die Darstellung erfolgt aus 2 mit N-Bromsuccinimid; spektrale Daten fehlen.

- 7 S. Kondo, A. Kuchiki, K. Yamamoto, K. Akimoto, K. Takahashi, N. Awata und I. Sugimoto, Chem. Pharm. Bull. 28, 1 (1980).
- 8 Y.W. Kwon, G. Franckowiak, D.A. Langs, M. Hawthorn, A. Joslyn und D.J. Triggle, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 339, 19 (1989).
- 9 Zum Mechanismus der photochemischen Reaktion siehe²⁾.
- 10 J. Ludvik, F. Turecek und J. Volke, J. Electroanal. Chem. 188, 105 (1985).
- 11 J. Ludvik, J. Volke und F. Pragst, J. Electroanal. Chem. 215, 179 (1986).
- 12 J. Ludvik, J. Volke und J. Klima, Electrochim. Acta 32, 1063 (1987).
- 13 K. Görlitzer und E. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 101 (1991).
- 14 K. Görlitzer und E. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 105 (1991).
- G. Henze und R. Neeb, Elektrochemische Analyse, Springer-Verlag, Berlin 1986, S. 139. [Ph853]