

Darstellung und chemische Charakterisierung des Calcium-Agonisten Bay-K-8644 und der Nebenprodukte bei der *Hantzsch*-Synthese¹⁾

Klaus Görlitzer* und Eckhardt Schmidt¹⁾

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

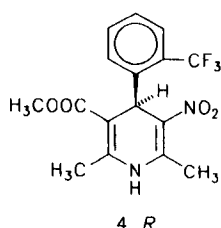
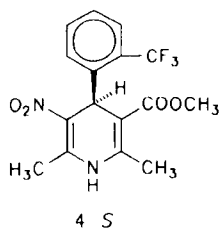
Eingegangen am 16. August 1990

Die möglichen Nebenprodukte bei der *Hantzsch*-Synthese des Calcium-Agonisten Bay-K-8644 (1), die symmetrischen 1,4-Dihydropyridine (DHP) 2 und 3, die 1,2-DHP 12, die Tetrahydropyrimidine (THPM) 16, das Hydrobenzamid 18 und das Amarin 19 werden dargestellt. Als neuer Verbindungstyp wird das Nitroalkyl-Aldimin 13 isoliert. Durch Dehydrierung werden die zu erwartenden Metabolite, die Pyridine 9 und 14 und das Pyrimidin 17 gewonnen. Die Nitroverbindungen 1, 9c und 12a werden mit Zink zu den Aminopyridinen 10 und 15 reduziert. 1 reagiert in MeOH mit UV A-Licht zu den 3-Pyridinolen 11a und b; aus 3 wird unter gleichen Bedingungen das 5-Nitro-3-pyridinol 11c erhalten. Elektrochemische Untersuchungen beweisen, daß die 1,4-DHP stabiler sind als die 1,2-DHP. Halbstufenpotential-Struktur-Beziehungen bei anodischen Oxidationen von DHP und THPM sowie bei kathodischen Reduktionen von Nitroverbindungen werden analysiert.

Synthesis and Chemical Characterization of the Calcium Agonist Bay-K-8644 and the By-products of the *Hantzsch*-Synthesis

The possible by-products in the *Hantzsch*-synthesis of the calcium agonist Bay-K-8644, the symmetric 1,4-dihydropyridines (DHP) 2 and 3, the 1,2-DHP 12, the tetrahydropyrimidines (THPM) 16, the hydrobenzamid 18 and the amarine 19 are prepared. A new type of compound, the nitroalkyl-aldimine 13 could be isolated. The probable metabolites, the pyridines 9 and 14 as well as the pyrimidine 17 are synthesized by dehydrogenation. The nitro-compounds 1, 9c, and 12a are reduced to the aminopyridines 10 and 15 by zinc. Under UV A-irradiation 1 reacts in methanole to yield the 3-pyridinols 11a and b, while 3 is transformed under the same conditions into the 5-nitro-3-pyridinol 11c. Electrochemical investigations prove the higher stability of the 1,4-DHP compared with the 1,2-DHP type. Half-wave potential structure relationships of anodic oxidations of DHP and THPM as well as cathodic reductions of nitro-compounds are analysed.

1983 wurde die Existenz eines spezifischen Dihydropyridin (DHP)-Rezeptors am potentialabhängigen Calcium-Kanal nachgewiesen. In diesem Zusammenhang wurde erstmals über ein 1,4-DHP mit Calcium-agonistischer Wirkung, Bay-K-8644 (1), berichtet und belegt, daß zu dem 1,4-DHP Nifedipin ein kompetitiver Antagonismus besteht. 1 steigert den transmembranären Calcium-Einstrom, wirkt dadurch positiv inotrop und vasokonstringierend, so daß eine therapeutische Anwendung bei Herzinsuffizienz und Hypotonie in Frage kommt^{2,3}. Nach der Trennung von 1 in seine Enantiomere wurde für die *R*-Form eine schwache Aktivität als Calcium-Antagonist und für das *S*-Isomere eine starke Calcium-agonistische Wirkung ermittelt, was den Calcium-agonistischen Effekt des Racemats erklärt⁴.



BAY-K-8644 (1)

Uns interessierte das Verhalten des 1,4-DHP 1 gegenüber Licht sowie Oxidations- und Reduktionsmitteln. Ferner wollten wir die Nebenprodukte, die bei der Darstellung von 1 anfallen, isolieren und charakterisieren.

Für 1 sind zwei Varianten der *Hantzsch*-Synthese in Patentschriften^{5,6} beschrieben (Formelschema 1).

Methode 1: Für die Dreikomponenten-Reaktion zwischen äquimolaren Mengen von 2-Trifluormethylbenzaldehyd (A), 3-Aminocrotonsäuremethylester (5) und Nitroaceton (4)⁷ in Ethanol wird nach sc-Trennung die Ausbeute des gebildeten unsymmetrischen 1,4-DHP mit 36% angegeben.

Methode 2: Für die Reaktion von zwei präformierten Zwischenprodukten, 2-Trifluormethylbenzylidenacetessigsäuremethylester (7)^{8,9} und 1-Nitro-1-propen-2-amin (6)^{5,10}, in Ethanol beträgt die Ausbeute 47%.

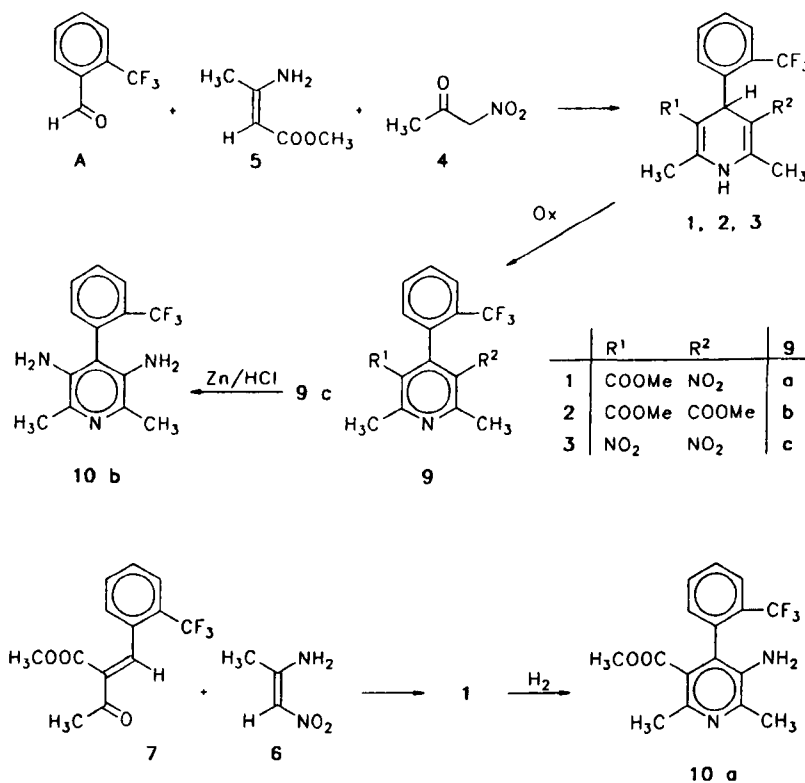
Nach Methode 1 ist nicht nur mit der Bildung des unsymmetrischen DHP 1 zu rechnen, sondern auch mit den symmetrischen DHP, die zwei Ester- bzw. Nitro-Funktionen enthalten. Die Entstehung des 3,5-Dinitro-DHP 3 erfordert die Protolyse des 3-Aminocrotonsäureesters unter Freisetzung von Ammoniak.

Von den Edukten liegen die Enamine 5 und 6 aufgrund von NOE-Differenzmessungen in der *Z*-Konfiguration vor.

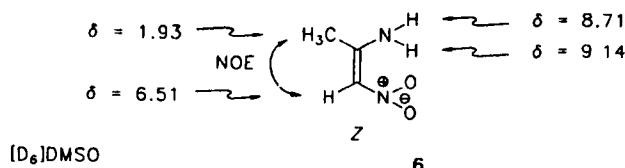
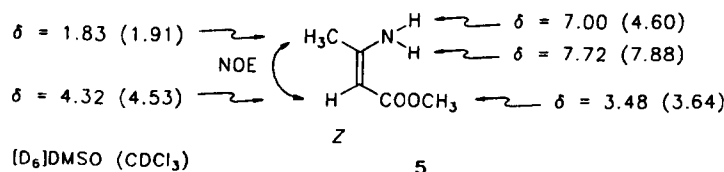
Für die Benzylidenverbindung 7 treten dagegen im ¹H-NMR-Spektrum zwei Signalsätze auf, deren Intensität ein *E/Z*-Isomerenverhältnis von etwa 1 ergibt. Auch bei der HPLC werden zwei Peaks etwa gleicher Intensität registriert.

Bei Methode 1 erwies sich das Lösungsmittel Ethanol als ungünstig, da das nach mehrstündigem Erhitzen resultierende Gemisch relativ viel nicht umgesetzten Aldehyd sowie 2-Trifluormethylbenzoesäure enthielt. Ersetzte man Ethanol durch Eisessig, so wurden durch HPLC neben Edukten und

¹⁾ Herrn Prof. Dr. Drs. h.c. H. Oelschläger mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.



Schema 1



zahlreichen nicht identifizierbaren, in geringen Mengen vorliegenden Produkten drei unterschiedlich intensive Signale registriert, die nach den durch Dioden-Array-Detektion (DAD) erhaltenen Elektronenspektren DHP sein mußten. Die Auftrennung des komplexen Gemisches gelang durch SC an Kieselgel und Reinigung der erhaltenen Fraktionen durch Zentrifugalschichtchromatographie (CLC). Die ¹H-NMR-Daten bewiesen, daß die drei erwarteten 1,4-DHP 1, 2 und 3 vorlagen. 1 war auf diesem Wege in 21 proz. Ausbeute zugänglich.

Die Umsetzung von 6 und 7 nach Methode 2 lieferte 1 in 25 proz. Ausbeute. In einer Modifikation dieses Verfahrens wurde das Enon 7 mit Nitroaceton unter Zusatz von Ammoniumacetat in ethanolischer Lösung erhitzt und mit 34% die höchste Ausbeute an 1 erzielt.

Für die nach Methode 1 nur in geringer Menge erhaltenen symmetrischen 1,4-DHP konnte durch Umsetzung von 7 mit dem 3-Aminocrotonsäureester in Ethanol 2¹¹⁾ in 39 proz. Ausbeute und durch Erhitzen von Trifluormethylbenzaldehyd, Nitroaceton und Ammoniumacetat in Eisessig 3 mit 40 proz. Ausbeute isoliert werden.

Böcker und Guengerich^{12,13)} zeigten, daß Bay-K-8644 durch Cytochrom-P-450-Enzyme (P-450_{UT-A}) zum Pyridin dehydriert wird. Die Darstellung des Metaboliten von 1 gelang durch Oxidation mit KMnO₄ in Aceton/Toluol. Während die Dehydrierung von 2 bereits mit aktiviertem Braunstein erfolgreich verlief, war zur Oxidation von 3 erneut KMnO₄ erforderlich.

Durch Reduktion der Nitrogruppe von 1 entstand das 3-Aminopyridin 10a, das sowohl mit Zn/HCl als auch mit

Zn/NH₄Cl isoliert wurde. Das spricht einerseits für die Luft-sauerstoff-Oxidation eines Amino-DHP's, andererseits für die intramolekulare Redoxreaktion eines intermediär gebildeten Hydroxylamino-DHP's. Die symmetrische Verbindung **3** läßt sich dagegen unter gleichen Bedingungen nicht zu einer einheitlichen Substanz reduzieren. Das gelingt nur mit deren Oxidationsprodukt **9c**, das einheitlich zum 3,5-Diaminopyridin **10b** reagiert.

Photochemische Reaktionen der 1,4-Dihydropyridine

Von Nifedipin ist bekannt, daß unter Lichteinwirkung sehr leicht eine intramolekulare Redoxreaktion eintritt, die unter Eliminierung von Wasser zur Bildung eines Nitrosophenylpyridins führt¹⁴⁻¹⁶.

Von den drei 1,4-DHP erwies sich **2** als photostabil gegenüber UV A-Licht (315 - 400 nm). Die Bestrahlung einer methanolischen Lösung von **1** unter HPLC-Kontrolle führte nach mehr als 3 d zu zwei Produkten, die blaue Fluoreszenz zeigten, in NaOH löslich waren, mit Fe³⁺ eine Orangefärbung gaben und sich durch CLC trennen ließen. Die spektroskopischen und analytischen Daten sprachen für die Bildung der 3-Pyridinole **11a** und **b**, insbesondere gleichen die Elektronenspektren in Methanol und bei verschiedenen pH-Werten (s. Experimenteller Teil) in ihrem Verhalten dem des Pyridoxols (Vitamin B₆)¹⁷.

Für die Photoprodukte **11a** und **b** kann der folgende Reaktionsmechanismus postuliert werden.

UV-Licht bewirkt eine Umlagerung der C-Nitro-Funktion zum Ester der salpetrigen Säure. Durch Hydrolyse unter

HNO₂-Eliminierung entsteht ein Dihydropyridinol, das von Luftsauerstoff oder HNO₂ zum Hauptprodukt **11a** dehydriert wird. Auf einem Nebenweg kann das Nitrit eine der Barton-Reaktion¹⁸) ähnliche Umlagerung über radikalische Zwischenstufen zur C-Nitrosoverbindung eingehen, der die Tautomerisierung zum Aldoxim und die Hydrolyse zum Aldehyd folgt. Anschließend wird aus dem 1,4-DHP-Aldehyd in einer intramolekularen photochemischen Redoxreaktion ein Pyridin-2-carbinol erzeugt, das sich mit dem Lösungsmittel säurekatalysiert zum Ether **11b** umsetzt.

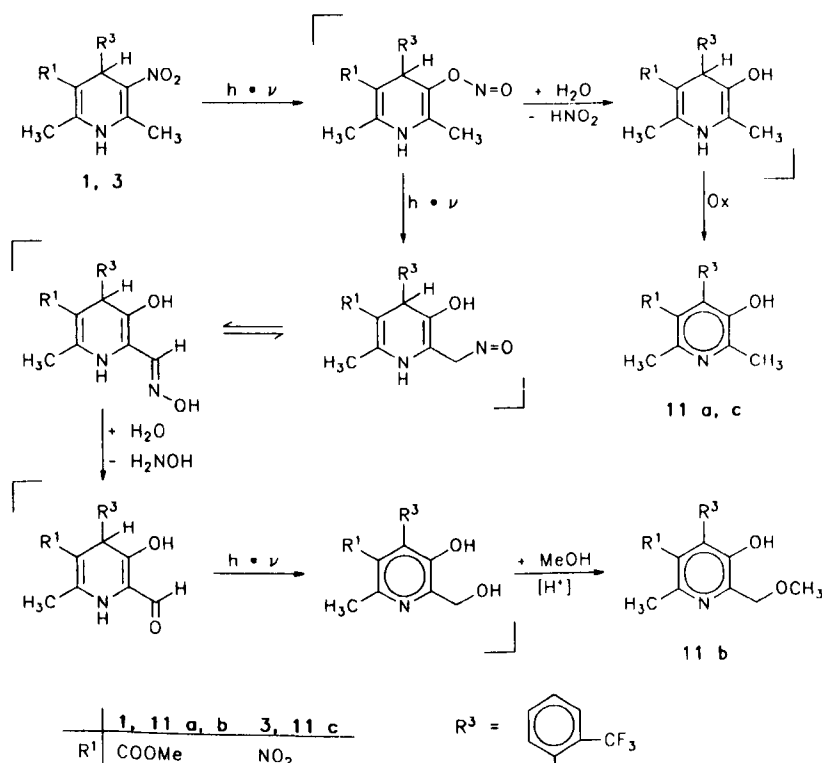
Die aus der Steroidchemie stammende Barton-Reaktion erfordert ein einem Alkylnitrit in 4-Stellung benachbartes C-Atom, an das Wasserstoffe gebunden sind. Im vorliegenden Falle ist dem aus **1** gebildeten Vinylnitrit über drei (!) Bindungen eine Methylgruppe benachbart.

Nach der Bestrahlung des 3,5-Dinitro-DHP **3** mit UV A-Licht wurde in guter Ausbeute das 5-Nitro-3-pyridinol **11c** gewonnen.

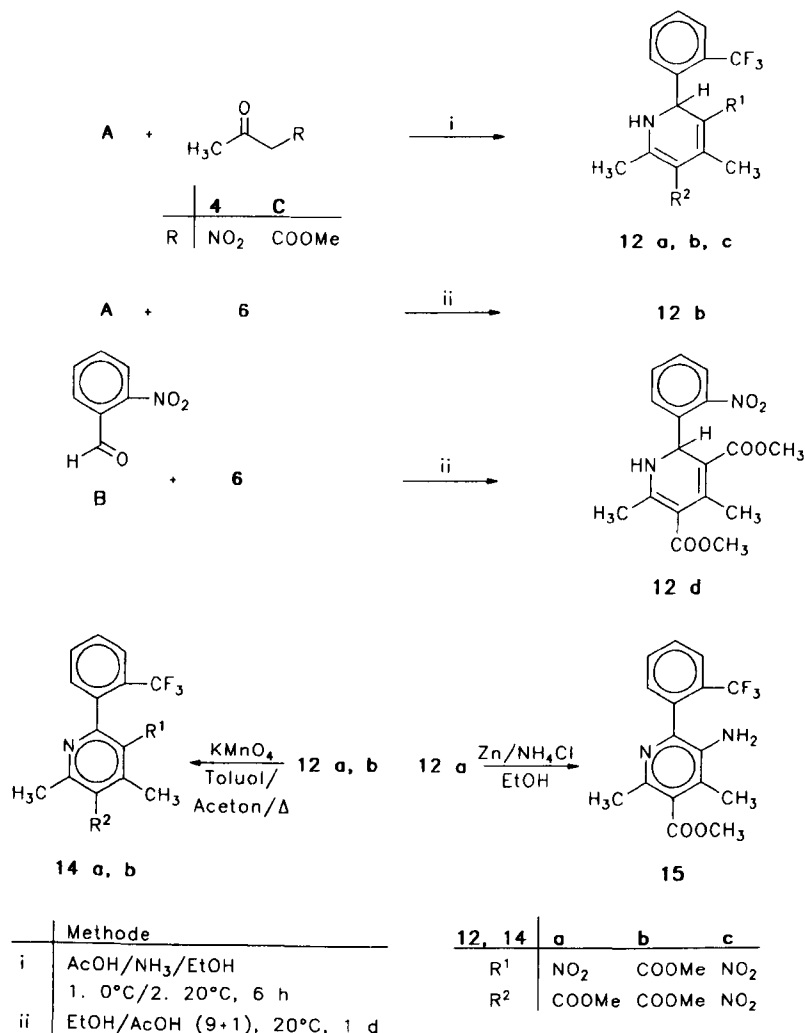
1,2-Dihydropyridine

Aus den Mutterlaugen der industriellen Produktion von Nifedipin wurde in Spuren ein isomeres 1,2-DHP isoliert, das durch eine von O'Callaghan^{19,20}) gefundene Variante der Hantzsch-Synthese zum Hauptprodukt wird.

Das zu **1** isomere 1,2-DHP **12a** wurde durch Umsetzung von 2-Trifluormethylbenzaldehyd, Nitroaceton und Acetessigsäuremethylester in Eisessig mit Ammoniak, sc Trennung und Reinigung durch CLC erhalten. In etwa gleicher Ausbeute resultierte das Diester-1,2-DHP **12b**, während das



Schema 2



Schema 3

dritte theoretisch erwartete Dinitro-1,2-DHP **12c** im Reaktionsansatz überraschenderweise nicht nachweisbar war.

Die Ausbeute an **12b** ließ sich entscheidend verbessern, wenn ohne Zusatz von Nitroaceton gearbeitet wurde und optimieren, indem der Aldehyd mit 3-Aminocrotonsäureester im Lösungsmittelgemisch Ethanol/Eisessig zur Reaktion gebracht wurde. Mit der letzteren Version läßt sich die Ausbeute des zu Nifedipin isomeren 1,2-DHP **12d** von 16%¹⁹⁾ auf 38% steigern.

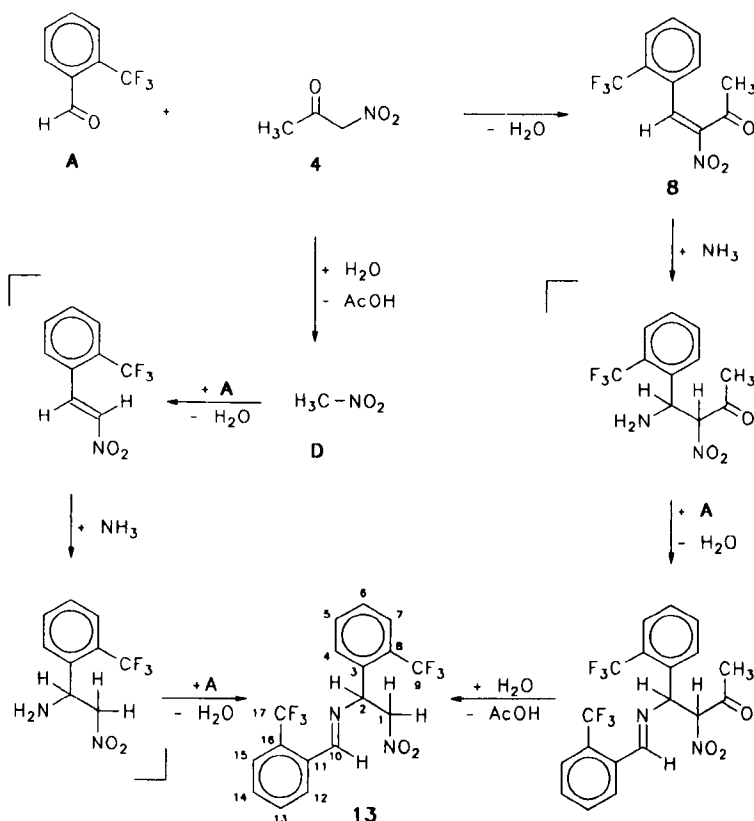
Der Versuch, das 3,5-Dinitro-1,2-DHP durch Umsetzung von 2-Trifluormethylbenzaldehyd bzw. der Nitro-Benzylidenverbindung (*E/Z*-**8**²⁰⁾ mit Nitroaceton nach *O'Callaghan* zu erhalten, ergab jedoch eine farblose Substanz.

Aus dem Massenspektrum und der C,H,N-Analyse resultiert die Summenformel C₁₇H₁₂F₆N₂O₂. Das IR-Spektrum zeigt Banden, die zu C=N-, NO₂- und CF₃-Gruppen passen. Von den siebzehn Signalen im ¹³C-NMR-Spektrum sind sechs laut DEPT-Spektrum quartären C zuzuordnen. Acht der verbleibenden elf Signale treten im Bereich der chemischen Verschiebung aromatischer C-Atome auf. Zwei Resonanzen tertiärer C entsprechen jeweils einem sp³-C und einem sp²-C in einer Aldimin-Funktion. Außerdem tritt ein Methylen-C auf. Im ¹H-NMR-Spektrum werden acht aromatische H, eine für ein Aldiminproton erwartete Resonanz bei δ = 8.74 und ein

ABX-System für eine CH-CH₂-Gruppe registriert, deren Methin-C aufgrund der chem. Verschiebung bei δ = 5.63 mit einem Heteroatom verknüpft sein muß.

Nach den diskutierten Daten kommt der Substanz die Struktur **13** zu. Da in der *Z*-Form die freie Drehbarkeit der Nitromethyl-Gruppe eingeschränkt ist, sollte racemisches **13** bezüglich der C=N-Doppelbindung *E*-Konfiguration besitzen. Den Beweis für das Vorliegen der *E*-Konfiguration liefert das NOE-Differenzspektrum. Durch Einstrahlung bei der Resonanz des Azomethin-Protons (10-H) tritt ein starker NOE für das Methin-Proton an C-2 und eine Verstärkung des aromatischen 12-H auf. Sättigung von 2-H führt zu einem starken NOE für 10-H und bewirkt Intensitätszunahmen der geminalen Protonen an C-1 und des aromatischen 4-H.

Folgender Bildungsweg für **13** erscheint plausibel: Die durch Reaktion von 2-Trifluormethylbenzaldehyd und Nitroaceton entstandene bzw. schon vorliegende Benzyliden-Verbindung **8** addiert Ammoniak an das Enon. Das gebildete Amin reagiert mit weiterem Aldehyd zum Azomethin. Durch hydrolytische Spaltung der heteroanalogen 1,3-Dicarbonyl-Verbindung unter Eliminierung von Essigsäure wird **13** gebildet. Andererseits könnte aus Nitroaceton auf



Schema 4

gleiche Weise Nitromethan entstehen, das nach Aldolkondensation mit dem Aldehyd Ammoniak addiert und zur *Schiff'schen Base* **13** kondensiert. Dieser Reaktionsweg wird dadurch belegt, daß Nitromethan mit dem Aldehyd und NH_3 unter *O'Callaghan*-Bedingungen **13** mit 51 proz. Ausbeute liefert.

Obwohl Versuche zur gezielten Synthese des 3,5-Dinitro-1,2-DHP's **12c** erfolglos verliefen, gelang es, diese Substanz aus der Mutterlauge zur optimierten Gewinnung des isomeren 1,4-DHP's dennoch nach mehrfachen chromatographischen Trennungs- und Reinigungsmethoden darzustellen. Für weitere Umsetzungen reichten die geringen Mengen an **12c** jedoch nicht aus. Die Strukturzuordnung beim unsymmetrischen 1,2-DHP zugunsten von **12a** mit einer Nitro-Gruppe in 3-Stellung, benachbart zum 2-H, und nicht in 5-Position zwischen zwei Methyl-Gruppen, ergibt sich aus den chemischen Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum durch Vergleich mit den Daten für die symmetrischen DHP **12b** und **c**.

Die 1,2-Dihydropyridine **12a** und **b** wurden mit KMnO_4 in Toluol/Aceton zu den korrespondierenden Pyridinen **14** oxidiert (Formelschema 3).

Bei der Bestrahlung von **12a** mit UV A-Licht konnte nur das Dehydrierungsprodukt **14a**, aber kein Pyridinol isoliert werden.

Bei der Reduktion von **12a** mit $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ wurde analog zu **1** kein Hydroxylamino-1,2-DHP, sondern das Aminopyridin **15** erhalten (Formelschema 3).

1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine

Bei der *Hantzsch*-Synthese von Nifedipin entstehen als weitere Nebenprodukte diastereomere 2,4-Diphenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine (THPM). Durch Variation der Reaktionsbedingungen wurde einerseits das *cis*-, andererseits das *trans*-Isomere zum Hauptprodukt²¹⁾.

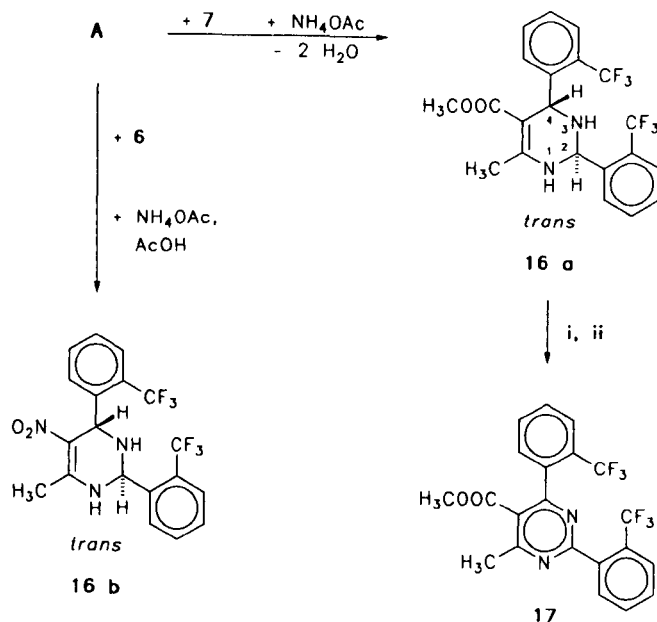
Bei der Eintopfsynthese von **1** sind die THPM **16a** und **b** denkbar, die jeweils als *cis*- und *trans*-Form vorliegen können. Das THPM **16a** mit einer Esterfunktion in 5-Position konnte in einer kinetisch kontrollierten Reaktion aus der Benzylidenverbindung **7** mit Trifluormethylbenzaldehyd und Ammoniumacetat dargestellt werden.

Auf der Basis der Spin-Spin-Kopplungen im ^1H -NMR-Experiment wurden mit Hilfe der *Karplus-Conroy*-Kurve die Diederwinkel bestimmt und ein *Dreiding*-Modell angefertigt. Daraus ergibt sich eine axiale Lage des 3-NH bei ebenfalls axialer Stellung des 2-H und äquatorialem 4-H. Demzufolge kommt dem Dublett bei $\delta = 5.31$ mit $J_{3,4} = 4$ Hz das 4-H zu, während dem zwischen zwei N stehenden 2-H das Signal bei höherem Feld ($\delta = 5.03$ mit $J_{2,3} = 11$ Hz) zugeordnet werden muß²²⁾.

Aus den ^1H -NMR-Daten folgt für **16a** die *trans*-Form mit 2*R*, 3*R*, 4*S*- und 2*S*, 3*S*, 4*S*-Konfiguration für die konformativen Enantiomere^{*)}.

Versuche, das 5-Nitro-THPM **16b** analog zu **16a** unter Verwendung von **8** darzustellen, schlugen fehl. Der Ansatz aus Aldehyd, Nitroenamin **6** und Ammoniumacetat in Eis-

^{*)} Vgl. B. Testa, Grundlagen der Organischen Stereochemie, S. 34 und 117, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach (Florida), Basel 1983.



Schema 5

essig lieferte ein komplexes Produktgemisch, aus dem durch präp. HPLC in geringer Menge 16b isoliert werden konnte. Im ¹H-NMR-Spektrum einer Lösung von 16b in [D₆]DMSO, die 7 d dem Tageslicht ausgesetzt worden war, wurden die Signale unverändert registriert.

Die bei den DHP erfolgreich verlaufene Dehydrierung mit KMnO₄ in Toluol/Aceton lieferte beim THPM 16a neben Spaltprodukten des Aminals nach Aufarbeitung durch CLC nur wenig vom Pyrimidin 17. Andere Oxidationsmittel erwiesen sich als noch ungeeigneter.

Cis- und *trans*-Diaryl-tetrahydropyrimidine sind auch aus Aryl-N,N'-diarylmethylen-methandiaminen (Hydrobenzamidinen) zugänglich²³. Das Hydrobenzamid 18 mit drei Trifluormethyl-Gruppen ließ sich in fast quantitativer Ausbeute aus dem Aldehyd und Ammoniak im Verhältnis 3:2 darstellen²⁴. Hydrobenzamide cyclisieren thermisch zu *cis*-4,5-Dihydro-1H-imidazolen, den Amarinen, die sich basenkatalysiert zu *trans*-Verbindungen, den Isoamarinen, umwandeln lassen²⁴.

Der Ringschluß von 18 zum Amarin 19 gelang durch trockenes Erhitzen. Diese Reaktion ist durch einen 1,3-H-shift unter Ausbildung konjugierter Doppelbindungen und anschließende Addition der gebildeten Methylengruppe an das Azomethin zum Diazol erklärbar. Die Isomerisierung von 19 mit NaOH in Diethylenglykol gelang nicht²⁵.

18 und 19 konnten bei analytischen HPLC-Kontrollen der Reaktionsansätze von 1 nicht nachgewiesen werden.

Elektrochemische Untersuchungen

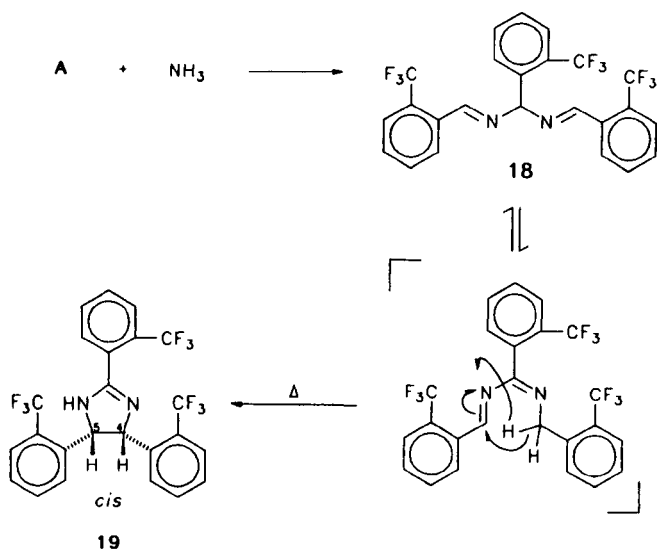
Ludvik und Volke²⁶⁻²⁸) bewiesen für Calcium-Antagonisten vom Nifedipin-Typ die zweielektronige Oxidation zu den korrespondierenden Pyridinen und ermittelten die Halbstufenpotentiale für das Redoxpaar.

Um vergleichende Aussagen über die Stabilität der Nitro-DHP und verwandter Verbindungen treffen zu können, wurden durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode (RPE) die Halbstufenpotentiale $E_{1/2(A)}$ gegen die gesättigte Kalomel-Elektrode (GKE) bestimmt. Als Verfahren wurde die Differenzpuls-Voltammetrie (DPV) gewählt, da diese gegenüber dem klassischen Gleichstrom-Verfahren (DCV) mit ihren Stufen neben einer Empfindlichkeitssteigerung auch leichter auswertbare Glockenkurven liefert, aus deren Spitzenpotentialen (E_p) mit der Pulsamplitude (ΔE) die Halbstufenpotentiale nach: $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$ leicht erreichbar sind²⁹. Die folgenden Untersuchungen wurden in Acetonitril-Lösungen durchgeführt, die als Leitsalz LiClO₄ (0.05 molar) enthielten³⁰.

Die gemessenen Halbstufenpotentiale sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tab. 1: Halbstufenpotentiale der anodischen Oxidation von DHP und THMP (vs GKE)

Nr.	$E_{1/2(A)}$	V
1	+ 1.35	
2	+ 1.12	
3	+ 1.65	
12a	+ 1.11	
12b	+ 0.84	
12c	+ 1.21	
16a	+ 1.12	
16b	+ 1.15	



Schema 6

Der Austausch der Estergruppe durch die stärker elektronenziehende Nitrogruppe bewirkt einen Anstieg der $E_{1/2(A)}$ -Werte und damit eine Stabilitätszunahme gegenüber Oxidationsmitteln. 1,2-DHP sind oxidationsempfindlicher als die isomeren 1,4-DHP. Diese Ergebnisse stimmen gut überein mit den Erfahrungen bei der chemischen Dehydrierung. Die THPM werden interessanterweise einstufig in einer vier-elektronigen Reaktion zu Pyrimidinen dehydriert; der Unterschied durch Ester- bzw. Nitro-Gruppe ist bei den THPM nur noch gering. Die Stabilität ist bei der Ester-Verbindung mit dem entsprechenden 1,4-DHP, bei der Nitro-Verbindung dagegen eher mit dem korrespondierenden 1,2-DHP vergleichbar.

Für das 1,4-DHP Nifedipin wurde eine polarographische Gehaltsbestimmung vorgeschlagen¹⁵⁾, bei der die aromatische Nitro-Gruppe vierelektronig zum Phenylhydroxylamin reduziert wird. Uns interessierte das Verhalten der strukturell divergenten Nitro-DHP und des Nitro-THPM bei der kathodischen Reduktion an der Quecksilbertropfelektrode (DME). Die durch Oxidation bzw. photochemische Reaktion gebildeten Pyridine wurden in die elektrochemische Reduktion einbezogen. Es wurde die Differenzpuls-Polarographie (DPP) angewandt und als Untersuchungsmedium ein Gemisch aus Acetonitril und Phosphat-Pufferlösung pH 7.0 benutzt. Tab. 2 zeigt die Ergebnisse.

Tab. 2: Halbstufenpotentiale der kathodischen Reduktion von Nitro-Verbindungen

Nr.	$E_{1/2(K)}$	V
1	- 0.80	
3	- 0.67; - 0.93	
12a	- 0.72	
12c	- 0.65; - 0.87	
16b	- 0.92	
9a	- 0.69	
9c	- 0.62; - 0.72	
11c	- 0.75	
14a	- 0.68	

Für die Mononitro-DHP werden jeweils einstufige Signale erhalten, die dem vierelektronigen Übergang von der Nitro- zur Hydroxylaminfunktion entsprechen. Die Dinitro-DHP weisen je zwei Signale auf, deren Aufspaltung in zwei vier-elektronige Reduktionsprozesse und deren relative Lage zueinander sich folgendermaßen erklären lassen³¹⁾. Durch den stärker elektronenziehenden Effekt einer Nitro- gegenüber einer Ester-Funktion liegt das erste Signal von 3 im Vergleich zu 1 um 0.13 V positiver. Nach erfolgter Reduktion

verursacht das nun vorliegende Hydroxylamin als Elektrendonator eine im Vergleich zur Estergruppe von 1 negative Verschiebung des Reduktionspotentials der zweiten Nitro-Funktion von 3 um etwa 0.13 V. Entsprechendes gilt für das 1,2-DHP 12c, bei dem die Differenz der Reduktionspotentiale beider Nitro-Gruppen $\Delta E = 0.22$ V mit der von 3 vergleichbar ist. Das negative Reduktionspotential des THPM's 16b liegt in der Größenordnung des Potentials der zweiten Nitro-Gruppe von 3. Dies läßt sich durch eine Erhöhung der Elektronendichte an der 5-Nitro-Gruppe des THPM durch den Donatoreffekt des Enamin-Stickstoffs erklären, der nicht wie in DHP durch einen zweiten Akzeptor-Substituenten in 3-Stellung vermindert wird.

Substanzen, bei denen die NO_2 -Gruppen an planare Pyridine gebunden sind, weisen Potentiale auf, die durch den Elektronenzug des π -elektronenarmen Heteroaromaten im Vergleich mit den korrespondierenden DHP um etwa 0.1 V positiver ausfallen. Im Photoprodukt 11c sinkt das Halbstufenpotential gegenüber 9a durch die Donatoreigenschaften des 3-Pyridinols. Für die Dinitroverbindung 9c bewirkt der Pyridinring, daß die Differenz der beiden $E_{1/2}$ -Werte mit 0.1 V deutlich kleiner wird als beim DHP 3. Bei 1,3-Dinitrobenzol wird $\Delta E = 0.17$ V gefunden³¹⁾.

An einer "Hg-pool-Elektrode"²⁹⁾ wurde 1 im präparativen Maßstab mit konstantem Strom unter HPLC-Kontrolle kathodisch reduziert, bis kein Edukt mehr nachweisbar war. Die umgesetzte Strommenge ließ auf eine sechselektronige Reaktion schließen. In fast quantitativer Ausbeute wurde ein Produkt isoliert, dessen spektrometrische Daten mit denen des Aminopyridins 10a übereinstimmen. Ein DHP konnte als Zwischenprodukt durch das DAD-UV-Spektrum zwar wahrscheinlich gemacht, aber nicht gefaßt werden, so daß nicht entschieden werden konnte, ob die primäre Reduktion der Nitro-Gruppe vierelektronig zum Hydroxylamino-DHP oder sechselektronig zum Amino-DHP verlief³⁾.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp.: Linstrom-Gerät, nicht korrigiert.- Elementaranalysen: C-H-N-O-Elemental Analyzer 1106, Carlo Erba.- IR: Pye Unicam SP 3-200.- UV: Pye Unicam SP 8-400-Spektrophotometer.- Fluoreszenzmessungen: Spektralphotometer PMQ II (Fa. Zeiss), Anregung mit Licht von $\lambda = 365$ nm.- ^1H - und ^{13}C -NMR: Bruker AM 400 (400.13 MHz) (NMR-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig).- Massenspektren: Finnigan-MAT 8430 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig).- HPLC: Lichrograph L-6200, DAD L-3000, Lichrocart Auto-fix, PC-AT, Lichrograph D-6000-DAD-Manager Software "Merck". Säule: Lichrocart 125-4 Lichrospher 60 RP-select B (5 μm); Fließmittel: MeCN/ H_2O (1+1), Fluß: 1.00 ml/min, isokratisch; Injektionsvolumen: 20 μl ; Detektion: 250 nm; Nettoerhaltungszeit: t_r ; Totzeit des Systems mit Thiouracil bzw. Thioharnstoff ermittelt ($t_0 = 1.07$ min).- Voltammetrie: Die Messungen wurden mit Lösungen von 2×10^{-4} - 5×10^{-4} mol/l in 0.05 M- LiClO_4 in Acetonitril von 0 V bis + 2.00 V (vs GKE) durchgeführt. Meßgeräte: Polarecord E 506, Polarographiestand E 505, Titriergefäß EA 875-1. Arbeitselektrode: Rotierende Platinscheibenelektrode (RPE) E 628, Scheibendurchmesser 4 mm, 1500 U/min. Bezugselektrode: Gesättigte Ka-

³⁾ Herrn Prof. Dr. J. Volke, Prag, danken wir für wertvolle Ratschläge und seine Unterstützung.

lomelektrode (GKE) EA 404. Hilfselektrode: Platindrahtelektrode EA 282/1. Meßmethode: Differenzpuls-Voltammetrie (DPV), Pulsamplitude (ΔE) = + 50 mV. Auswertung: Graphische Ermittlung des Spitzenpotentials (E_p) und Berechnung des Halbstufenpotentials ($E_{1/2}$) nach $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$. **Polarographie:** Die Messungen wurden mit Lösungen von 2×10^{-4} - 5×10^{-4} mol/l in MeCN/Phosphat-Pufferlösung pH 7.0 (0.067 M) R DAB 9 (1+4) durchgeführt. O₂ wurde durch 15 min. N₂-Begasung entfernt. Meßgeräte: Arbeitselektrode: Quecksilbertropfelektrode (QTE) mit Kapillare EA 1019/1; Hg-Niveau: 50 cm. Meßmethode: Differenzpuls-Polarographie (DPP), ΔE = - 50 mV. **Präparative kathodische Reduktion:** Die Lösung von 2×10^{-4} mol Substanz in 120 ml MeCN/Phosphat-Pufferlösung pH 7.0 (0.067 M) R DAB 9 (1+2) wird vor Beginn 15 min. und während der Reaktion ständig mit N₂ begast und gerührt. Meßgeräte: Coulostat E 524, Integrator E 525, Titriergefäß EA 875-50, Diaphragmagefäß EA 1078/4. Kathode: Bodenquecksilber ("Hg-pool-Elektrode") mit elektrischem Anschluß über eine Platindrahtelektrode EA 202. Anode: Platininnensystem EA 274/1 (Anodenraum mit gleichem Elektrolyt wie Kathodenraum). Methode: Reduktion mit konstantem Strom von 4.8×10^{-3} - 9.7×10^{-3} A. Alle Geräte Fa. Metrohm. **SC:** Kieselgel (Silica-Woelm®) 63-200 µm Akt.I.-CLC: Chromatotron® Modell 7924 T (Fa. Harrison Research, Palo Alto, California); Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig, Schichtdicke: 4 mm.

(R,S)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-nitro-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-3-carbonsäuremethylester (Bay-K-8644) (1)

A. 5.15 g (50 mmol) 4, 8.71 g (50 mmol) 2-Trifluormethylbenzaldehyd und 5.76 g (50 mmol) 3-Aminocrotonsäuremethylester werden in 50 ml Eisessig gelöst und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abgezogen und der verbleibende ölige Rückstand durch SC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (6+4) getrennt. Die Fraktionen I-III werden i.Vak. eingeengt und erneut durch CLC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (6+4) gereinigt. Fraktion I (2) Ausb. 1.47 g (8%), Fraktion II (1) Ausb. 3.74 g (21%), Fraktion III (3) Ausb. 2.06 g (12%).

B. 13.60 g (50 mmol) 7, 5.15 g (50 mmol) 4 und 3.85 g NH₄OAc werden in 50 ml EtOH gelöst und 8 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand in Et₂O gelöst und mit H₂O gewaschen. Die org. Lösung wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wird in wenig EtOH gelöst und gekühlt. Ausb. 6.06 g (34%). Gelbe Kristalle, Schmp. 171°C (EtOH) (Lit.⁵): 176°C).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3320; 3240; 3110 (NH); 1700 C=O; 1660; 1630 (C=C); 1500 (NO₂); 1310 cm⁻¹ (NO₂, CF₃).- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 237 (3.96), 274 (3.95), 405 nm (3.97).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.26 (s, 3H, 2-CH₃), 2.48 (s, 3H, 6-CH₃), 3.49 (s, 3H, 3-COOCH₃), 5.77 (q, ³J_{HF} = 2 Hz, 1H, 4-H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 9.63 (s, 1H, NH).- MS (EI): m/z (%) = 356 (20) [M⁺], 211 (100).- HPLC: t_R = 3.89 min.- C₁₆H₁₅F₃N₂O₄ (356.4) Ber. C 53.9 H 4.24 N 7.9 Gef. C 53.8 H 4.27 N 7.8.

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (2)

A. siehe Darstellung A von 1, Fraktion I.

B. 8.71 g (50 mmol) 2-Trifluormethylbenzaldehyd und 11.51 g (100 mmol) 3-Aminocrotonsäuremethylester werden in 40 ml EtOH gelöst und 3 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert und der Rückstand durch CLC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (6+4) gereinigt. Ausb. 5.45 g (30%).

C. 1.36 g (5 mmol) 7 und 0.58 g (5 mmol) 3-Aminocrotonsäuremethylester (5) werden in 30 ml EtOH gelöst und 2 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand in wenig Cyclohexan/Isopropanol (1+1) gelöst und gekühlt. Ausb. 0.72 g (39%). Farblose Kristalle, Schmp. 169°C (Et₂O) (Lit.¹¹): 167-169.5°C).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 (NH); 1695 (C=O); 1655; 1620 (C=C); 1315 cm⁻¹ (CF₃).

UV (EtOH): λ max (lg ϵ) = 237 (3.34), 270 (2.73), 278 (2.61), 361 nm (2.85).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.23 (s, 6H, 2-CH₃, 6-CH₃), 3.45 (s, 6H, 3-COOCH₃, 5-COOCH₃), 5.37 (s, 1H, 4-H), 7.32 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.49 (mc, 2H, 3'-H, 6'-H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 8.91 (s, 1H, NH).- MS (EI): m/z (%) = 369 (5) [M⁺], 224 (100).- HPLC: t_R = 5.19 min.- C₁₈H₁₈F₃N₂O₄ (369.3) Ber. C 58.5 H 4.91 N 3.8 Gef. C 58.5 H 4.90 N 3.7.

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-3,5-dinitro-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin (3)

A. siehe Darstellung A von 1, Fraktion III.

B. 5.15 g (50 mmol) 4, 4.35 g (25 mmol) 2-Trifluormethylbenzaldehyd und 4.32 g (37.5 mmol) NH₄OAc werden in 50 ml Eisessig gelöst und 3 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend wird mit 100 ml H₂O verdünnt und mit Et₂O extrahiert. Die org. Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, i.Vak. eingeengt und das verbleibende Öl mit 20 ml Cyclohexan/Isopropanol (1+1) angerieben und gekühlt. Ausb. 1.76 g (40%).

C. 2.06 g (20 mol) 4, 1.74 g (10 mmol) 2-Trifluormethylbenzaldehyd und 1.15 g (10 mmol) NH₄OAc werden in 20 ml Eisessig gelöst, 30 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und weitere 15 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend fügt man 50 ml H₂O hinzu und extrahiert mit Et₂O. Die org. Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, i.Vak. eingeengt und das verbleibende Öl mit 10 ml Cyclohexan/Isopropanol (1+1) angerieben und gekühlt. Ausb. 0.60 g (17%).- Aus der Mutterlauge können durch SC geringe Mengen von 12c gewonnen werden.- 3: Gelbe Kristalle, Schmp. 188°C (Cyclohexan/Isopropanol).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 (NH); 1650 (C=C); 1485, 1325 (NO₂); 1305 cm⁻¹ (CF₃).- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 248 (3.79), 278 (3.65), 302 (3.67), 418 nm (3.85).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.50 (s, 6H, 2-CH₃, 6-CH₃), 6.16 (q, ³J_{HF} = 2 Hz, 1H, 4-H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.59 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H), 7.60 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 10.12 (s, 1H, NH).- MS (EI): m/z (%) = 343 (28) [M⁺], 198 (100).- HPLC: t_R = 3.51 min.- C₁₄H₁₂F₃N₃O₄ (343.3) Ber. C 49.0 H 3.52 N 12.2 Gef. C 48.9 H 3.57 N 12.1.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Dehydrierung von DHP (AAV I)

A. 0.5 mmol DHP werden in 50 ml Toluol/Aceton (1+1) gelöst, und mit 0.5 g KMnO₄ unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, bis durch HPLC kein Edukt mehr nachweisbar ist. Der Überschuß an KMnO₄ wird durch Erhitzen mit 20 ml EtOH reduziert. Man filtriert heiß und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab.

B. 0.5 mmol DHP 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.

2,5-Dimethyl-5-nitro-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-3-carbonsäuremethylester (9a)

Darstellung aus 1 nach AAV I A. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (6+4) gereinigt. Ausb. 76%. Farblose Kristalle, Schmp. 80°C (Hexan) (Lit.¹³): 79-80°C).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1725 (C=O); 1580 (C=C, C=N); 1525, 1360 (NO₂); 1315 cm⁻¹ (CF₃).- HPLC: t_R = 7.40 min.

2,6-Dimethyl-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (9b)

Darstellung aus 2 nach AAV I B. Ausb. 60%. Farblose Kristalle, Schmp. 98°C (Et₂O).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1730 (C=O); 1555 (C=C, C=N); 1315 cm⁻¹ (CF₃).- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 272 nm (3.74).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.55 (s, 6H, 2-CH₃, 6-CH₃), 3.42 (s, 6H, 3-COOCH₃, 5-COOCH₃), 7.18 (d, J = 7 Hz, 1H, 6'-H), 7.64 (t, J = 7 Hz, 1H, 4'-H), 7.68 (t, J = 7 Hz, 1H, 5'-H), 7.78 (d, J = 7 Hz, 1H, 3'-H).- MS (EI): m/z (%) = 367 (56) [M⁺], 347 (100).- HPLC: t_R = 4.68 min.- C₁₈H₁₆F₃N₂O₄ (367.3) Ber. C 58.9 H 4.39 N 3.8 Gef. C 58.9 H 4.39 N 3.7.

2,6-Dimethyl-3,5-dinitro-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin (9c)

Darstellung aus 3 nach AAV 1 A. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (65+35) gereinigt. Ausb. 67%. Farblose Kristalle, Schmp. 101°C (Et₂O/n-Hexan). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1595 (C=C); 1525, 1355 (NO₂); 1315 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 272 nm (3.62). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.68 (s, 6H, 2-CH₃, 6-CH₃), 7.55 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.79 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.82 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.91 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H). MS (EI): m/z (%) = 341 (100) [M⁺]. HPLC: t_R = 10.24 min. C₁₄H₁₀F₃N₃O₄ (341.2) Ber. C 49.3 H 2.95 N 12.3 Gef. C 49.4 H 2.91 N 12.2.

2-Amino-2,6-dimethyl-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-3-carbonsäuremethylester (10a)

A. 0.72 g (2 mmol) 1 werden in 10 ml EtOH gelöst, mit 10 ml konz. HCl und 2 g Zinkstaub versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Dann fügt man 200 ml H₂O hinzu und schüttelt mit 100 ml CH₂Cl₂ aus. Die wäßrige Phase wird mit 5 N-NaOH alkalisiert, das ausgefallene Zn(OH)₂ abgesaugt und das Filtrat mit 250 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (45+55) gereinigt. Ausb. 0.31 g (48%).

B. 0.36 g (1 mmol) 1 werden in 10 ml EtOH gelöst, mit 10 ml H₂O, 0.25 g NH₄Cl und 0.20 g Zinkstaub versetzt und unter Lichtausschluß 1 d bei Raumtemp. gerührt. Dann fügt man 2 ml konz. HCl hinzu, filtriert, verdünnt mit 200 ml H₂O und schüttelt mit 100 ml CH₂Cl₂ aus. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie unter A beschrieben. Ausb. 0.15 g (46%).

C. 71.2 mg (0.2 mmol) 1 werden in 40 ml MeCN gelöst, mit 80 ml Puffer pH 7.0 R DAB 9 versetzt und unter Lichtausschluß und 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, schüttelt mit CH₂Cl₂ aus, trocknet die Lösung mit Na₂SO₄ und destilliert i.Vak. ab. Der Rückstand wird in 40 ml 2 N-HCl gelöst und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit 5 N-NaOH alkalisiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die letzte org. Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. abdestilliert. Ausb. 60 mg (92%). Fast farblose Kristalle, Schmp. 88°C (CH₂Cl₂). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430, 3300, 3180 (NH); 1715 (C=O); 1635; 1605 (C=C); 1665 (C=N); 1310 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 245 (sh), 319 nm (3.76). UV (MeOH/0.1 N-HCl, 1+1): λ max (lg ϵ) = 264 (3.93), 342 nm (3.89). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.33 (s, 3H, 6-CH₃), 2.35 (s, 3H, 2-CH₃), 3.35 (s, 3H, 3-COOCH₃), 4.36 (s, 2H, 5-NH₂), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.73 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H). MS (EI): m/z (%) = 324 (100) [M⁺]. HPLC (MeCN/Puffer pH 9.2, 1+1): t_R = 1.94 min. C₁₆H₁₅F₃N₂O₂ (324.3) Ber. C 59.3 H 4.63 N 8.6 Gef. C 59.4 H 4.63 N 8.3.

2,6-Dimethyl-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-3,5-pyridindiamin (10b)

240 mg (0.7 mmol) 9c werden in 15 ml EtOH gelöst, mit 10 ml konz. HCl und 2 g Zinkstaub versetzt und 90 min. bei Raumtemp. gerührt. Dann fügt man 200 ml H₂O hinzu und schüttelt mit 100 ml CH₂Cl₂ aus. Die wäßrige Phase wird mit 5 N-NaOH alkalisiert, das ausgefallene Zn(OH)₂ abgesaugt und das Filtrat mit 250 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Lösung wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. abdestilliert. Ausb. 95 mg (48%). Farblose Kristalle, Schmp. 161°C (Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3470, 3300 (NH); 1315 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 318 nm (3.91). UV (MeOH/0.1 N-HCl, 1+1): λ max (lg ϵ) = 233 (sh), 337 nm (3.98). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.17 (s, 6H, 2-CH₃, 6-CH₃), 3.70 (s, 4H, 3-NH₂, 5-NH₂), 7.23 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.67 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.80 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H). MS (EI): m/z (%) = 281 (100) [M⁺]. HPLC (MeCN/Puffer pH 9.2, 1+2): t_R = 0.84 min. C₁₄H₁₄F₃N₃ (281.3) Ber. C 59.8 H 5.02 N 14.9 Gef. C 59.6 H 4.88 N 14.8.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 3-Pyridinole (AAV 2)

1 mmol Nitro-DHP 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 eingengt, das 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 eingengt.

5-Hydroxy-2,6-dimethyl-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-3-carbonsäuremethylester (11a)

und
5-Hydroxy-6-methoxymethyl-2-methyl-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-3-carbonsäuremethylester (11b)

Darstellung aus 1 nach AAV 2. Bestrahlungsdauer ca. 76 h. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (45+55) getrennt. Fraktion I (11a) Ausb. 66%; Fraktion II (11b) Ausb. 20%.

11a: Farblose Kristalle, Schmp. 156°C (Et₂O). +Fe³⁺: orange. Blaue Fluoreszenz (λ = 466 nm). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 (OH, br.); 1730 (C=O); 1580 (C=C, C=N); 1315 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 296 nm (3.87). UV (MeOH/0.1 N-NaOH, 1+9): λ max (lg ϵ) = 263 (3.75), 325 nm (3.79). UV (MeOH/0.1 N-HCl, 1+9): λ max (lg ϵ) = 303 nm (3.94). UV (MeOH/Puffer pH 6.88, 1+9): λ max (lg ϵ) = 271 (3.82), 339 nm (3.51). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.38 (s, 3H, 6-CH₃), 2.43 (s, 3H, 2-CH₃), 3.67 (s, 3H, 3-COOCH₃), 7.18 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.60 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.67 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H), 8.86 (s, br. 1H, 5-OH). MS (EI): m/z (%) = 325 (82) [M⁺], 274 (100). HPLC: t_R = 1.99 min. C₁₆H₁₄F₃NO₃ (325.3) Ber. C 59.1 H 4.38 N 4.3 Gef. C 59.1 H 4.39 N 4.3.

11b: Farblose Kristalle, Schmp. 158°C (Et₂O). +Fe³⁺: schwache, blaue Fluoreszenz (λ = 470 nm). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3420 (OH, br.); 1730 (C=O); 1580 (C=C, C=N); 1310 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 291 nm (3.86). UV (MeOH/0.1 N-NaOH, 1+9): λ max (lg ϵ) = 233 (3.75), 264 (3.74), 323 nm (3.85). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.45 (s, 3H, 2-CH₃), 3.18 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.37 (s, 3H, 3-COOCH₃), 4.45 (d, J = 12 Hz, 1H, CHHO), 4.51 (d, J = 12 Hz, 1H, CHHO), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.61 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.68 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 3'-H), 9.12 (s, 1H, 5-OH). MS (EI): m/z (%) = 355 (2) [M⁺], 325 (100). HPLC: t_R = 1.68 min. C₁₇H₁₆F₃NO₄ (355.3) Ber. C 57.5 H 4.54 N 3.9 Gef. C 57.5 H 4.15 N 3.7.

2,6-Dimethyl-5-nitro-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-3-pyridinol (11c)

Darstellung aus 3 nach AAV 2. Bestrahlungsdauer ca. 81 h. Ausb. 73%. Fast farblose Kristalle, Schmp. ab 185°C (Zers.; Ligroin/EtOH). +Fe³⁺: orange. Schwache blaue Fluoreszenz (λ = 460 nm). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 (OH, br.); 1600 (C=C); 1525, 1320 (NO₂); 1315 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 265 (3.55), 272 (3.56), 297 nm (3.66). UV (MeOH/0.1 N-NaOH, 1+9): λ max (lg ϵ) = 241 (4.17), 308 (3.74), 390 nm (3.23). UV (MeOH/0.1 N-HCl, 1+9): λ max (lg ϵ) = 271 (3.50), 308 nm (3.79). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.42 (s, 3H, 2-CH₃), 2.49 (s, 3H, 6-CH₃), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.68 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.74 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H), 9.60 (s, br., 1H, 3-OH). MS (EI): m/z (%) = 312 (100) [M⁺]. C₁₄H₁₁F₃N₂O₃ (312.3) Ber. C 53.9 H 3.55 N 9.0 Gef. C 53.7 H 3.55 N 8.8.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 1,2-Dihydropyridine (AAV 3)

A. 10 mmol Aldehyd und 20 mmol Acetessigsäureester werden in 2 ml Eisessig gelöst, bei externer Eiskühlung nacheinander mit 4.4 ml 33 proz. NH₃-Lösung, 2 ml Eisessig und 5 ml EtOH versetzt und 6 h bei Raumtemp. gerührt. Dann gießt man auf Eis und saugt ab.

B. 10 mmol Aldehyd und 20 mmol 3-Aminocrotonsäuremethylester (5) werden in 10 ml EtOH/Eisessig (9+1) gelöst und 1 d bei Raumtemp. geführt. Man verdünnt mit 50 ml EtOH und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab.

(R,S)-1,2-Dihydro-4,6-dimethyl-3-nitro-2-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-5-carbonsäuremethylester (12a)

Darstellung aus 2-Trifluormethylbenzaldehyd, 1-Nitro-2-propanon (4) und Acetessigsäuremethylester nach AAV 3A. Der Rückstand wird durch SC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (6+4) getrennt, die so erhaltenen Fraktionen werden durch CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (45+55) gereinigt. Fraktion I (12b) Ausb. 20%, Fraktion II (12a) Ausb. 21%. Orange Kristalle, Schmp. ab 154°C (Zers.; n-Hexan/EtOH). IR (KBr): ν = 3280 (NH); 1705 (C=O); 1590 (C=C); 1530 (NO₂); 1315 cm⁻¹ (NO₂, CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 250 (3.96), 296 (3.80), 453 nm (3.92). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.17 (s, 3H, 4-CH₃), 2.62 (s, 3H, 6-CH₃), 3.78 (s, 3H, 5-COOCH₃), 5.78 (s, br., 1H, NH), 6.48 (d, J_{NH} = 4 Hz, 1H, 2-H), 7.45 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.51 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H). MS (EI): m/z (%) = 356 (20) [M⁺], 211 (100). HPLC: t_R = 4.54 min. C₁₆H₁₅F₃N₂O₄ (356.3) Ber. C 53.9 H 4.24 N 7.9 Gef. C 53.9 H 4.13 N 7.7.

(R,S)-1,2-Dihydro-4,6-dimethyl-2-[(2-(trifluormethyl)phenyl)-pyridin-3,5-dicarbon säuredimethylester (12b)

A. siehe Darstellung von 12a, Fraktion I.

B. Mit 2-Trifluormethylbenzaldehyd und Acetessigsäuremethylester nach AAV 3A. Der Rückstand kristallisiert beim Trocknen an der Luft aus. Ausb. 55%.

C. Mit 2-Trifluormethylbenzaldehyd nach AAV 3B. Das verbleibende Öl wird in wenig Isopropanol/Cyclohexan (1+1) gelöst und gekühlt. Ausb. 47%. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 138°C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 (NH); 1705 (C=O); 1660, 1595 (C=C); 1310 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 231 (3.82), 282 (3.92), 375 nm (3.51). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.10 (s, 3H, 4-CH₃), 2.49 (s, 3H, 6-CH₃), 3.56 (s, 3H, 3-COOCH₃), 3.75 (s, 3H, 5-COOCH₃), 5.23 (s, br., 1H, NH), 6.01 (d, J_{NH} = 4 Hz, 1H, 2-H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H). MS (EI): m/z (%) = 369 (15) [M⁺], 224 (100). HPLC: t_R = 6.44 min. C₁₈H₁₈F₃NO₄ (369.3) Ber. C 58.5 H 4.91 N 3.8 Gef. C 58.5 H 4.80 N 3.7.

(R,S)-1,2-Dihydro-4,6-dimethyl-3,5-dinitro-2-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin (12c)

Siehe Darstellung C von 3. Die Mutterlauge wird i. Vak. eingengt und das verbleibende Öl durch SC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (1+3) getrennt. Die erste Fraktion enthält 12c, das durch CLC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (1+3) gereinigt wird. Ausb. 15 mg (0.4 %). Orange Kristalle, Schmp. 144°C (n-Hexan/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3340 (NH); 1605 (C=C); 1495 (NO₂); 1310 (CF₃); 1285 cm⁻¹ (NO₂). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 265 (3.42), 274 (3.38), 385 nm (3.63). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.36 (s, 3H, 4-CH₃), 2.63 (s, 3H, 6-CH₃), 5.93 (s, br., 1H, NH), 6.53 (d, J_{NH} = 4 Hz, 1H, 2-H), 7.51 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.62 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H). MS (EI): m/z = 343 (10) [M⁺], 198 (100). HPLC: t_R = 4.77 min. C₁₄H₁₂F₃N₃O₄ (343.3).

(R,S)-(E)-[2-(Trifluormethyl)benzyliden]2-(trifluormethyl)- α -(nitro-methyl)-benzylamin (13)

A. Aus 2-Trifluormethylbenzaldehyd und 4 analog AAV 3A. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (1+1) gereinigt. Ausb. 12%.

B. Aus 4 und 8 analog AAV 3A und Reinigung durch CLC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (1+1). Ausb. 25%.

C. Aus 2-Trifluormethylbenzaldehyd und Nitromethan analog AAV 3A und Reinigung durch CLC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (1+1). Ausb. 51%. Farblose Kristalle, Schmp. 103°C (Et₂O/n-Hexan). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1645 (C=N); 1545 (NO₂); 1315 cm⁻¹ (CF₃, NO₂). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 247 nm (4.25). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.68 (dd, ²J = 13 Hz, ³J = 3 Hz, 1H, CHH), 4.94 (dd, ²J = 13 Hz, ³J = 10 Hz, 1H, CHH), 5.63 (dd, ³J = 10 Hz, ³J = 3 Hz, 1H, 2-H); 7.46, 7.54 (t, t, J = 8 Hz, J = 8 Hz, 2H, 6-H, 14-H); 7.60, 7.63 (t, t, J = 8 Hz, J = 8 Hz, 2H, 5-H, 13-H); 7.68, 7.73 (d, d, J = 8 Hz, J = 8 Hz, 2H, 7-H, 15-H); 7.99, 8.22 (d, d, J = 8 Hz, J = 8 Hz, 2H, 4-H, 12-H), 8.74 (q, ⁵J_{HF} = 2 Hz, 1H, 10-H). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO) (100.6 MHz) + DEPT: δ = 66.89 (C-2), 80.13 (C-1), 125.74, 126.36, 128.57, 128.65, 129.78, 130.99, 131.99, 132.68 (8 tertiäre C, arom.), 127.59, 127.89, 129.53, 129.84, 133.29, 136.47 (6 quartäre C), 161.29 (C-10). MS (EI): m/z (%) = 390 (3) [M⁺], 172 (100). MS (CI, positiv, Isobutan): m/z (%) = 391 (100) [M+H]⁺. HPLC: t_R = 29.42 min. C₁₇H₁₂F₆N₂O₂ (390.3) Ber. C 52.3 H 3.10 N 7.2 Gef. C 52.2 H 3.10 N 7.2.

2,4-Dimethyl-5-nitro-6-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-3-carbonsäuremethylester (14a)

A. Aus 12a nach AAV 1A. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (45+55) gereinigt. Ausb. 60%.

B. Aus 12a nach AAV 2 und CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (45+55). Ausb. 51%. Farblose Kristalle, Schmp. 89°C (n-Hexan/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1725 (C=O); 1575 (C=C, C=N); 1535, 1355 (NO₂); 1315 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 265 nm (3.78). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.43 (s, 3H, 4-CH₃), 2.54 (s, 3H, 6-CH₃), 3.99 (s, 3H, 3-COOCH₃), 7.49 (d, J = 7 Hz, 1H, 6'-H), 7.76 (mc, 2H, 4'-H, 5'-H), 7.91 (d, J = 7 Hz, 1H, 3'-H). MS (EI): m/z (%) = 354 (100) [M⁺]. HPLC: t_R = 8.87 min. C₁₆H₁₃F₃N₂O₄ (354.3) Ber. C 54.2 H 3.70 N 7.9 Gef. C 54.2 H 3.43 N 7.8.

4,6-Dimethyl-2-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-3,5-dicarbon säuredimethylester (14b)

Aus 12b nach AAV 1A. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (1+3) gereinigt. Das erhaltene Öl kristallisiert nach mehreren Wochen bei Raumtemp. Ausb. 97%. Farblose Kristalle, Schmp. 53°C (Cyclohexan/THF). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1720 (C=O); 1565 (C=C, C=N); 1315 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 267 nm (3.69). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.30 (s, 3H, 4-CH₃), 2.47 (s, 3H, 6-CH₃), 3.48 (s, 3H, 3-COOCH₃), 3.95 (s, 3H, 5-COOCH₃), 7.32 (dd, J = 7 Hz, J = 1 Hz, 1H, 6'-H), 7.68 (dt, J = 7 Hz, J = 1 Hz, 1H, 4'-H), 7.72 (dt, J = 7 Hz, J = 1 Hz, 1H, 5'-H), 7.85 (dd, J = 7 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H). MS (EI): m/z (%) = 367 (28) [M⁺], 332 (100). HPLC: t_R = 5.75 min. C₁₈H₁₈F₃NO₄ (367.3) Ber. C 58.9 H 4.39 N 3.8 Gef. C 59.1 H 4.40 N 3.76.

5-Amino-2,4-dimethyl-6-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyridin-3-carbonsäuremethylester (15)

0.53 g (1.5 mmol) 12a werden in 15 ml EtOH gelöst, mit 15 ml H₂O, 0.38 g NH₄Cl und 0.3 g Zinkstaub versetzt und 1 d bei Raumtemp. geführt. Dann fügt man 3 ml HCl hinzu, filtriert, verdünnt mit 300 ml H₂O und schüttelt mit 150 ml CH₂Cl₂ aus. Die wässrige Phase wird mit 5-N-NaOH alkalisiert, das ausgefallene Zn(OH)₂ abgesaugt und das Filtrat mit 350 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Lösung wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (45+55) gereinigt. Ausb. 0.14 g (29%). Farbloses Öl, n_D²⁰ = 1.5610. IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ = 3470, 3390, 3230 (NH); 1730 (C=O); 1620 (C=C); 1570 (C=N); 1315 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 244 (sh), 310 nm (3.61). UV (MeOH/0.1 N-HCl, 1+1): λ max (lg ϵ) = 264 (3.74), 337 nm (3.73). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.07 (s, 3H, 4-CH₃), 2.24 (s, 3H, 2-CH₃), 3.89 (s, 3H, 3-COOCH₃), 4.58 (s, br., 2H, 5-NH₂), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.67 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.76 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H, 3'-H). MS (EI): m/z (%) = 324 (100)

[M⁺].- HPLC (MeCN/Puffer pH 9.2, 1+1): t_R = 2.12 min.- C₁₆H₁₅F₃N₂O₂ (324.3) Ber. C 59.3 H 4.63 N 8.6 Gef. C 59.3 H 4.74 N 8.7.

trans-1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-2,4-bis-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester (16a)

2.72 g (10 mmol) 7 und 1.74 g (10 mmol) 2-Trifluormethylbenzaldehyd werden in 20 ml EtOH gelöst, mit einer Lösung von 3.08 g (40 mmol) NH₄OAc in 20 ml H₂O versetzt und 3 d bei Raumtemp. gerührt. Man verdünnt mit H₂O, extrahiert mit Et₂O, trocknet die org. Phase mit Na₂SO₄ und destilliert i.Vak. ab. Dann löst man das verbleibende Öl in der Siedehitze in n-Hexan/Et₂O und läßt auf Raumtemp. abkühlen. Ausb. 1.37 g (31%).- Farblose Kristalle, Schmp. 171°C (n-Hexan/Et₂O).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3460, 3310 (NH); 1685 (C=O); 1600 (C=C); 1315 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 286 nm (4.17).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.04 (dd, J_{3,2} = 11 Hz, J_{3,4} = 4 Hz, 1H, 3-NH), 3.34 (s, 3H, COOCH₃), 5.03 (d, J_{2,3} = 11 Hz, 1H, 2-H), 5.31 (d, J_{4,3} = 4 Hz, 1H, 4-H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.45 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.53 (t, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.56 (s, br., 1H, 1-NH), 7.62 (t, J = 8 Hz, 2H, arom.), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.73 (t, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.).- MS (EI): m/z (%) = 444 (10) [M⁺], 272 (100).- HPLC: t_R = 10.57 min.- C₂₁H₁₈F₆N₂O₂ (444.4) Ber. C 56.8 H 4.08 N 6.3 Gef. C 56.8 H 4.10 N 6.3.

trans-1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-5-nitro-2,4-bis-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyrimidin (16b)

0.52 g (3 mmol) 2-Trifluormethylbenzaldehyd, 0.21 g (2 mmol) 6 und 0.30 g (2.5 mmol) NH₄OAc werden in 1.8 ml Eisessig gelöst und 7 d bei Raumtemp. gerührt. Man gibt EtOH hinzu, destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab, löst den Rückstand in MeCN und filtriert. Das Filtrat wird i.Vak. eingengt und das verbleibende Öl durch präp. HPLC aufgetrennt. Stationäre Phase: HPLC-Kartusche LiChroCart® 250-10, LiChrospher® 100 RP-8 (10 μ m); Fließmittel: MeCN/H₂O (1+1); Fluß: 6.000 ml/min; Injektionsvolumen: jeweils 200 μ l (100 mg Substanzgemisch); Fraktion I (16b) (t_R = 12 min); Ausb. 20 mg (3.1%).- Fast farblose Kristalle, Schmp. ab 200°C (Zers.; Et₂O/EtOH).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300; 3240 (NH); 1525 (NO₂); 1310 (CF₃); 1280 cm⁻¹ (NO₂). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 264 (3.48), 271 (3.39), 351 nm (4.39).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.63 (s, 3H, CH₃), 3.83 (dd, J_{3,2} = 12 Hz, J_{3,4} = 5 Hz, 1H, 3-NH), 5.05 (d, J_{2,3} = 12 Hz, 1H, 2-H), 5.67 (d, J_{4,3} = 5 Hz, 1H, 4-H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.51 (t, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.59 (t, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.64 (t, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.79 (t, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 9.02 (s, 1H, 1-NH).- MS (EI): m/z (%) = 431 (8) [M⁺], 259 (100).- HPLC: t_R = 5.49 min.- C₁₉H₁₅F₃N₃O₂ (431.3) Ber. C 52.9 H 3.51 N 9.7 Gef. C 53.0 H 3.69 N 9.7.

6-Methyl-2,4-bis-[2-(trifluormethyl)phenyl]-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester (17)

A. 0.44 g (1 mmol) 16a werden in 20 ml Aceton gelöst, mit 1 g KMnO₄ versetzt und 3 h zum Rückfluß erhitzt. Der Überschuß an KMnO₄ wird mit 20 ml EtOH verkocht. Man filtriert heiß und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (1+3) in seine Bestandteile getrennt. Fraktion I (17); Ausb. 15 mg (3.4 %).

B. 0.64 g (3 mmol) Pyridiniumchlorochromat (PCC) und 0.05 g (0.6 mmol) NaOAc werden in 10 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ suspendiert, mit einer Lösung von 0.42 g (0.95 mmol) 16a in 5 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ versetzt und 22 h bei Raumtemp. gerührt. Man fügt 20 ml trockenem Et₂O hinzu, filtriert und wäscht den Niederschlag mit 50 ml trockenem Et₂O. Das org. Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert und der Rückstand durch CLC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (1+3) getrennt. Fraktion I (17);

Ausb. 10 mg (2.4%).- Farblose Kristalle, Schmp. 60°C (n-Hexan).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1740 (C=O); 1560 (C=C, C=N); 1320 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 249 nm (4.02).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.77 (s, 3H, CH₃), 3.60 (s, 3H, COOCH₃), 7.36 (d, J = 7 Hz, 1H, arom.), 7.55-7.66 (m, 4H, arom.), 7.74-7.80 (m, 3H, arom.).- MS (EI): m/z (%) = 440 (74) [M⁺], 371 (100).- HPLC: t_R = 17.15 min.- C₂₁H₁₄F₆N₂O₂ (440.3) Ber. C 58.3 H 3.20 N 6.4 Gef. C 57.2 H 3.03 N 5.4.

1-[2-(Trifluormethyl)phenyl]-N,N'-bis-[2-(trifluormethyl)benzyliden]-methandiamin (18)

15.67 g (90 mmol) 2-Trifluormethylbenzaldehyd werden in 100 ml EtOH gelöst, mit 50 ml 25 proz. NH₃-Lösung versetzt und 2.5 d bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit H₂O gewaschen. Ausb. 14.14 g (94%).- Farblose Kristalle, Schmp. 101°C (Ligroin/EtOH).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1635, 1605, 1580 (C=C, C=N); 1320 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 249 (4.47).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 6.57 (s, 1H, α -H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 1H, 4'-H), 7.71-7.86 (m, 9H, arom.), 8.21 (d, J = 8 Hz, 2H, 3''-H, 3'''-H), 8.92 (s, 2H, α' -H, α'' -H).- MS (EI): m/z (%) = 502 (1) [M⁺], 330 (100).- HPLC (MeCN/H₂O, 9+1): t_R = 1.68 min.- C₂₄H₁₅F₉N₂ (502.4) Ber. C 57.4 H 3.01 N 5.6 Gef. C 57.4 H 2.92 N 5.5.

cis-2,4,5-Tris-[2-(trifluormethyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol(19)

14.14 g (28.2 mmol) 18 werden trocken 6 h auf 170°C erhitzt. Der erstarrte Schmelzkuchen wird in 50 ml Et₂O in der Wärme gelöst und anschließend gekühlt. Der abgesaugte Niederschlag wird mit n-Hexan gewaschen. Ausb. 9.47 g (67%).- Farblose Kristalle, Schmp. 210°C (EtOH/Ligroin).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3420 (NH, br.); 1615, 1580 (C=C, C=N); 1315 cm⁻¹ (CF₃). UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 268 (3.83), 274 nm (3.81).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 5.54 (d, ³J_{HH} = 10 Hz, 1H, 5-H), 5.78 (d, ³J_{HH} = 10 Hz, 1H, 4-H), 7.29-7.34 (m, 2H, arom.), 7.43-7.51 (m, 5H, arom.), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.75 (t, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.85 (t, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.91 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.98 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 8.07 (s, 1H, 1-H).- MS (EI): m/z (%) = 502 (14) [M⁺], 329 (100).- HPLC (MeCN/H₂O, 9+1): t_R = 2.58 min.- C₂₄H₁₅F₉N₂ (502.4) Ber. C 57.4 H 3.01 N 5.6 Gef. C 57.5 H 2.83 N 5.5.

Literatur

- 1 Aus der Dissertation E. Schmidt, TU Braunschweig, 1990.
- 2 M. Schramm, G. Thomas, R. Towart und G. Franckowiak, *Nature* 303, 535 (1983).
- 3 M. Schramm, G. Thomas, R. Towart und G. Franckowiak, *Arzneim. Forsch.* 33, 1268 (1983).
- 4 G. Franckowiak, M. Bechem, M. Schramm und G. Thomas, *Eur. J. Pharmacol.* 144, 223 (1985).
- 5 Bayer AG (Erf. F. Bossert, G. Franckowiak, A. Heise, S. Kazda, H. Meyer, K. Stoepel, R. Towart und E. Wehinger), *Ger. Offen.* 2.752.820 (31.5.1979); C.A. 91, 107898 (1979).
- 6 Bayer AG (Erf. G. Franckowiak, H. Böshagen, F. Bossert, S. Goldmann, H. Meyer, E. Wehinger, M. Schramm, G. Thomas und R. Towart), *Ger. Offen.* 3.130.041 (17.2.1983); C.A. 98, 198038 (1983).
- 7 C. Harries, *Liebigs Ann. Chem.* 319, 254 (1901).
- 8 Bayer AG (Erf. H. Meyer, F. Bossert, W. Vater und K. Stoepel), *Ger. Offen.* 2.117.572 (19.10.72); C.A. 78, 16039 (1973).
- 9 S. Ohno, O. Komatsu, K. Mizukoshi, K. Ichihara, Y. Nakamura, T. Morshima und K. Sumita, *Chem. Pharm. Bull.* 34, 1589 (1986).
- 10 T. Tokumitsu und T. Hayashi, *Nippon Kagaku Kaishi* 1983, 88; C.A. 98, 197557q (1983).
- 11 B. Loev, M.M. Goodman, K.M. Snader, R. Tadeschi und E. Macko, *J. Med. Chem.* 17, 956 (1974).
- 12 R.H. Böcker und F.P. Guengerich, *J. Med. Chem.* 29, 1596 (1986).
- 13 F.P. Guengerich und R.H. Böcker, *J. Biol. Chem.* 263, 8168 (1988).
- 14 K. Schloßmann, *Arzneim. Forsch.* 22, 60 (1972).

- 15 K. Thoma und R. Klimek, Dtsch. Apoth. Ztg. 120, 1967 (1980).
- 16 S. Ebel, K. Schütz und A. Hornitschek, Arzneim. Forsch. 28, 106 (1985).
- 17 D.E. Metzler und E.E. Snell, J. Am. Chem. Soc. 77, 2431 (1955).
- 18 D.H.R. Barton und J.M. Beaton, J. Am. Chem. Soc. 82, 2640 (1960).
- 19 C.N. O'Callaghan, J. Chem. Res. (M) 1986, 2901.
- 20 C.N. O'Callaghan, J. Chem. Res. (M) 1988, 1549.
- 21 K. Görlitzer und D. Buß, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 938 (1981).
- 22 C. Heinrici, Dissertation, TU Braunschweig, 1989; dort ist diese Zuordnung für andere *trans*-THPM durch C,H-COSY-Spektren bewiesen.
- 23 T. Takajo und S. Kambe, Synthesis 1984, 256.
- 24 C. Bertagnini, Liebigs Ann. Chem. 79, 275 (1851).
- 25 O.F. Williams und J.C. Bailar, J. Am. Chem. Soc. 81, 4466 (1959).
- 26 J. Ludvik, F. Turecek und J. Volke, J. Electroanal. Chem. 188, 105 (1985).
- 27 J. Ludvik, J. Volke und F. Pragst, J. Electroanal. Chem. 215, 179 (1986).
- 28 J. Ludvik, J. Volke und J. Klima, Electrochim. Acta 32, 1063 (1987).
- 29 G. Henze und R. Neeb, Elektrochemische Analyse, S. 97 ff., Springer-Verlag, Berlin 1986.
- 30 V. Skala, J. Volke, V. Ohanka und J. Kuthan, Coll. Czech. Chem. Commun. 42, 292 (1977).
- 31 J. Proszt, V. Cielezsky und K. Gyorbíro, Polarographie, S. 458 ff., Akademiai Kiado, Budapest 1967. [Ph866]