

4-(1,4-Benzochinonyl-2-)1,4-dihydropyridine als Nifedipin-Analoga

Uwe Kuckländer, Petra Ulmer und Gabriele Zerta

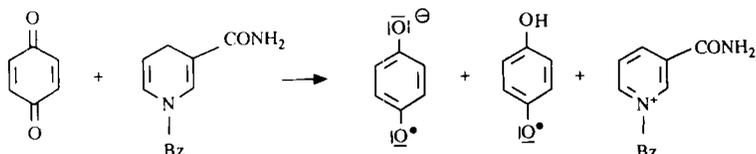
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 18. Oktober 1988

Die 1,4-Dihydropyridine **7** bzw. **12a,b** werden über die Vorstufen **5a,b** bzw. **10a,b** und **11a,b** dargestellt und zu den 4-Chinonyl-pyridinen **6** bzw. **14a,b** oxidiert. Bei der Synthese von **11** entsteht als Nebenprodukt das verbrückte Dihydropyridin **13Bb**. **14b** läßt sich zu **15** reduzieren.

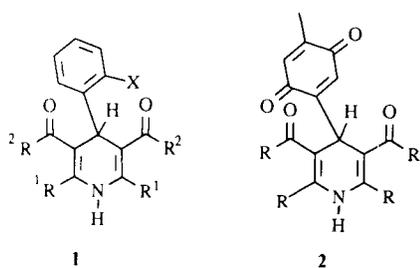
4-(1,4-Benzochinonyl-2-)1,4-dihydropyridines as Analogues of Nifedipine

1,4-Dihydropyridines **7** and **12a,b** are synthesized from **5a,b**; **10a,b**, and **11a,b**. Oxidation yields 4-quinonyl-pyridines **6** and **14a,b**. The bridged dihydropyridine **13Bb** is isolated as by-product of **11**. Reduction of **14b** yields **15**.



Wegen der relativ hohen Normalpotentiale der p-Benzochinone (0.7 V) im Vergleich zu denen der 1,4-Dihydropyridine erfolgt in der Atmungskette eine Elektronenübertragung vom NADH ($E^\circ = -0.32$ V) stufenweise über FMN H_2 auf Ubichinon ($E^\circ = 0.1$ V). Die Dehydrierung von 1,4-Dihydropyridinen mit Chinon-Derivaten ist bekannt¹⁾. Es soll die Übertragung von einem Elektron und einem Proton von der Modellverbindung 1-Benzyl-1,4-dihydro-nicotinamid auf zwei Moleküle 1,4-Benzochinon zum Semichinon-Radikal und Semichinon-Radikal-Anion erfolgen^{2,3)}. Nach Tanaka⁴⁾ findet hierbei ein Hydrid-Transfer über CT-Komplexe statt.

Eine Reihe von 4-Aryl-1,4-dihydropyridin-Derivaten mit einem elektronenziehenden Aryl-Substituenten sind wichtige Ca-Antagonisten, so Nifedipin **1**, Nitrendipin u.a., die wegen ihrer antihypertensiven und cardiovasculären Wirkung als wichtige Arzneimittel angesehen werden.



X = NO₂
R¹ = CH₃, R² = OCH₃

Die Darstellung von Nifedipin-Analoga, bei denen die 1,4-Dihydropyridin-Struktur mit einem Chinonyl-Rest anstelle des 2-Nitrophenyl-Restes bei Nifedipin kovalent verknüpft ist, wie bei **2**, sollte wegen der zu erwartenden Redoxreaktion nicht möglich sein, zumal auch entspr.

substituierte 1,4-Dihydropyridine z.B. durch Chloranil oxidiert werden⁶⁾.

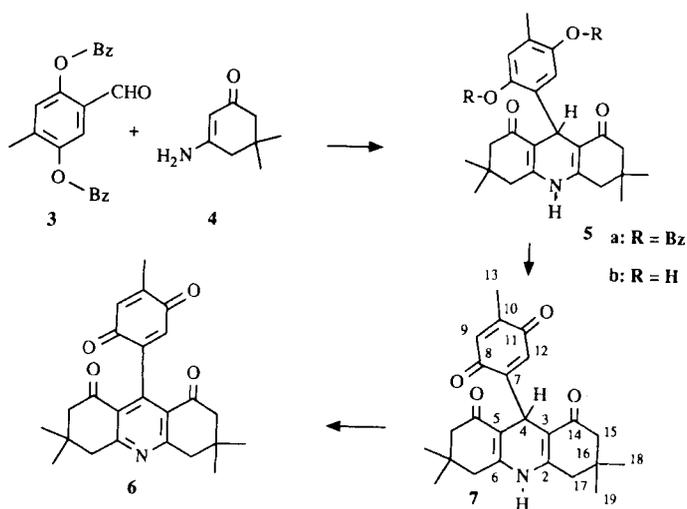
Wir haben durch Zufall Vorstufen [5] der Grund-Struktur **2** erhalten und die Möglichkeit der Darstellung der Derivate **2** untersucht.

Die aus dem Aldehyd **3**⁵⁾ und dem Enaminon **4** durch Hantzsch-Synthese dargestellte Vorstufe **5a** läßt sich ¹H-NMR-spektroskopisch (in Pyridin-D₅) u.a. an Hand des Signals für H-4 bei 4.98 ppm als Singulett charakterisieren.

Die Hydrierung von **5a** ergab **5b** mit einem Singulett für H-4 bei 5.78 ppm (in DMSO-D₆). Die Oxidation von **5b** mit Ag₂O (1:1) führte zu dem Chinonyl-pyridin **6** und dem Chinonyl-1,4-dihydropyridin **7**, die durch SC getrennt werden konnten. Das reine Dihydropyridin **7** erwies sich als instabil. Die Existenz von **7** kann durch das Singulett bei 5.57 ppm für H-4 (in Pyridin-D₅) belegt werden. Bei dem Oxidationsprodukt wird entsprechend der Struktur **6** kein derartiges Signal beobachtet. Struktur **6** ergibt sich auch aus dem ¹³C-NMR-Spektrum an Hand der entspr. Signale für das Pyridin-Skelett (s.Tab. 1).

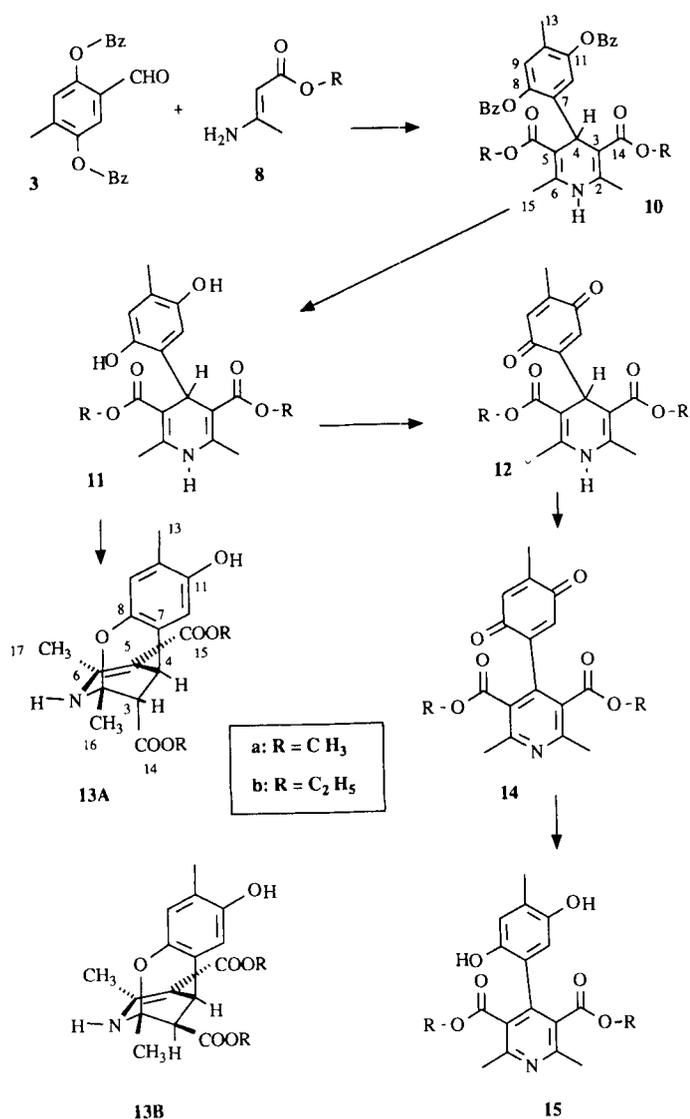
Bei Behandlung von **5b** mit Ag₂O (1:2) entsteht ausschließlich **6**.

Die Ergebnisse ermunterten uns, den Versuch der Synthese der Nifedipin-analogen Verbindung **12** in Angriff zu nehmen. Die Darstellung der Vorstufe **10** aus dem Aldehyd **3**, dem Enaminon **8** und Acetessigester **9** gelang problemlos, wie das ¹H-NMR (CDCl₃) des Reaktionsproduktes mit $\delta = 5.09$ ppm für H-4 zeigte. Die Hydrierung von **10** ergab **11** (¹H-NMR in DMSO-D₆: $\delta = 4.3$ ppm, H-4) und ein weiteres Produkt, bei dem es sich aufgrund der ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopischen Eigenschaften um das verbrückte Dihydropyridin-Derivat **13** handelt. Insbesondere wird die Struktur durch die vicinalen cycloaliphatischen Protonen,

Tab. 1: ^{13}C -NMR-Daten; δ (ppm)

C-Atom*	6	5a	10b	12a	12b	13Bb	14a	14b
	CDCl_3	CDCl_3	CDCl_3	Pyridin*	CDCl_3	Pyridin*	Pyridin*	CDCl_3
2	166.6s	148.1s	143.8s	152.5s	153.5s	81.4s	158.2s	158.0s
3	125.5s	111.9s	101.8s	100.8s	102.0s	45.6d	125.8s	125.4s
4	150.7s	29.5d	37.9d	34.9d	34.1d	34.0d	141.1s	140.4s
5	125.5s	111.9s	101.8s	100.8s	102.0s	100.3s	125.8s	125.4s
6	166.6s	148.1s	143.8s	152.5s	153.5s	144.9s	158.2s	158.0s
7	146.4s	131.8s	138.2s	147.0s	145.2s	123.9s	146.4s	146.4s
8	184.4s	150.8s	151.9s	189.3s	189.6s	150.7s	185.4s	184.7s
9	133.7d	116.5d	116.6d	133.9d	133.7d	114.9d	132.7d	132.0d
10	146.4s	125.4s	132.2s	144.9s	144.6s	124.7s	147.0s	146.1s
11	187.0s	151.5s	150.3s	187.0s	185.9s	152.7s	187.2s	186.9s
12	126.9d	114.7d	114.5d	133.2d	133.7d	118.6d	133.6d	133.3d
13	15.9q	16.4q	14.4q	15.1q	15.3q	14.7q	15.5q	15.1q
14	196.5s	195.4s	168.1s	168.0s	167.2s	170.4s	167.5s	166.7s
15	52.9t	50.9t	16.3q	18.3q	14.2q	167.1s	24.1q	24.2q
16	32.4s	32.3s	--	--	--	26.1q	--	--
17	47.5t	40.9t	--	--	--	14.1q	--	--
18	27.8q	27.3q	--	--	--	--	--	--
19	28.5q	27.3q	--	--	--	--	--	--
OCH_2	--	--	59.3t	--	60.0t	59.2t	--	61.8t
						60.6t		
OCCH_3	--	--	19.7q	--	19.3q	19.5q	52.5q	14.0q
						16.6q		
OCH_3	--	--	--	51.9q	--	--	--	--

+ Bezifferung: s. Formelschema (zur besseren Übersicht abweichend von den Nomenklaturregeln. * perdeutert)



die im ¹H-NMR-Spektrum in DMSO-D₆ jeweils als Dublett bei 2.72 und 4.18 ppm mit J = 2.3 Hz erscheinen, belegt. Entsprechend treten im ¹³C-NMR zwei Signale für sp³-C-Atome als Dublett, sowie für ein halbaminalisches C-Atom bei 81.4 ppm als Singulett auf (s.Tab. 1). Der Brücken-Ringschluß erfolgt hier im Gegensatz zu ähnlich verbrückten Pyridin-Derivaten^{7,8)} mit relativ hoher Stereoselektivität, da ein Diastereomer zu etwa 90% gebildet wird. Im ¹³C-NMR ist lediglich eine geringfügige diastereomere Verunreinigung (vermutlich **13Ab**) feststellbar. Offenbar ist die Cyclisierung bei der Hydrierung diastereoselektiv erfolgt. Die stereochemischen Verhältnisse des Hauptproduktes konnten aufgrund der nicht vorhandenen W-Kopplung zwischen NH und H-3 entspr. den Erfahrungen von *Claremon*⁷⁾ zugunsten der α -isomeren⁸⁾ Struktur **13Bb** entschieden werden. Das α -Isomer scheint demnach generell primär das trans-Addukt zu sein, das bei der bisher praktizierten säurekatalysierten Herstellung der verbrückten 1,4-Dihydropyridine ein Gleichgewicht mit dem β -Isomer bildet.

Durch Oxidation des Hydrochinon-Derivates **11a,b** mit Ag₂O ließen sich die Chinonyl-1,4-dihydropyridine **12a,b** darstellen, die in Lösung stabil waren, wie die NMR-spektroskopische Untersuchung ergab; so zeigte z.B. das ¹H-NMR-Spektrum in DMSO nach 48 h keine Veränderung! Offenbar ist ein Elektronenaustausch zwischen 1,4-Dihydropyridin- und Chinon-Ring in diesem Fall behindert, möglicherweise aufgrund der durch die Verdrillung der beiden Ringe bedingten sterischen Behinderung einer CT-Komplex-Bildung.

Überhaupt gestaltete sich die Oxidation des Dihydropyridines **12** im Gegensatz zu **7** schwierig; erst durch Behandlung mit MnO₂ in der Siedehitze verlief eine Überführung in das Pyridin **14** erfolgreich. Die Reduktion von **14** mit Pd/C-H₂ führte erwartungsgemäß unter Reduktion der Chinon-Struktur bei Erhalt des Pyridin-Ringes zu **15b**.

Die Verbindungen **14** und **15** werden auf herbizide, antibakterielle und mykotische Wirksamkeit, die Substanzen **11**, **12** und **13** auf Ca-antagonistische Aktivität untersucht.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 177. - Massenspektren (70eV): Finnigan 3500. - NMR-Spektren: Varian CFT 20 (¹³C-NMR: 20 MHz, ¹H-NMR: 80 MHz). - Temp. in °C.

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-3,3,6,6-tetramethyl-9[(2,5-dibenzyloxy-4-methyl)-phenyl]-acridin-1,8-dion (**5a**)

5.0 g (0.015 mol) **3** und 4.2 g **4**⁹⁾ wurden mit 0.1 g p-Toluolsulfonsäure in 200 ml Benzol 24 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen wird der Niederschlag aus Chloroform umkristallisiert. Ausb. 7.0 g (81%). Schmp. 262 °. - IR(KBr): 3430 cm⁻¹ (NH); 1630 (CO). - MS (270 °): m/z (%) = 575 (1)[M⁺], 484 (1), 393 (2), 309 (1), 272 (3), 205 (1), 190 (1), 91 (100). - C₃₈H₄₁NO₄ (575.8) Ber. C 79.3 H 7.18 N 2.4 Gef. C 79.3 H 7.15 N 2.5.

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-3,3,6,6-tetramethyl-9[(2,5-dihydroxy-4-methyl)-phenyl]-acridin-1,8-dion (**5b**)

5.0 g (0.0087 mol) **5a** wurden mit 0.75 g Pd/C (10%) in 200 ml THF bei Normaldruck hydriert. Ausb. 1.5 g (44%). Schmp. 235 ° (Toluol). - IR(KBr): 3300 cm⁻¹ (OH,NH); 1620 (CO). - MS (250 °): m/z (%) = 395 (7)[M⁺], 272 (50), 215 (100). - ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 1.00 (s, 6H, CH₃), 1.09 (s, 6H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 2H, CH₂), 2.25 (s, 2H, CH₂), 2.45 (s, 4H, CH₂), 4.92 (s, 1H, 9-H), 6.40 (s, 1H, arom.H), 6.49 (s, 1H, arom.H). - C₂₄H₂₉NO₄ (395.5) Ber. C 72.9 H 7.39 N 3.5 Gef. C 71.0 H 7.60 N 3.5.

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-3,3,6,6-tetramethyl-9[5-methyl-1,4-benzochinonyl]-acridin-1,8-dion (**7**)

1.0 g (0.0025 mol) **5b** wurde in 50 ml THF gelöst und mit 0.6 g (0.0025 mol) Ag₂O und 0.6 g MgSO₄ 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Filtrat wird i.Vak. eingengt und sc (CHCl₃, Toluol, Methanol/8:1:1) getrennt. Ausb. 0.2 g (20%). Schmp. 285 °. - IR(KBr): 3280/3200 cm⁻¹ (NH); 1660 (CO); 1610 (CO). - MS (220 °): m/z (%) = 395 (4)[M⁺+2], 393 (6)[M⁺], 378 (2), 272 (17), 215 (24), 91 (100). - ¹H-NMR ([D₅]Pyridin): 0.95 (s, 12H, CH₃), 1.77 (d, J=1.5 Hz, CH₃), 2.28 (s, 4H, CH₂), 2.44 (s, 4H, CH₂), 5.57 (s, 1H, 9-H), 6.63 (q, J=1.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 10.02 (s, 1H, NH). - C₂₄H₂₇NO₄ (393.5) Ber. C 73.2 H 6.92 N 3.6 Gef. C 73.1 H 7.03 N 3.3.

1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-3,3,6,6-tetramethyl-9[5-methyl-1,4-benzochinonyl]-acridin-1,8-dion (6)

Darstellung analog **7** mit 1.2 g (0.005 mol) Ag₂O. Der Rückstand wurde mit siedendem Ether extrahiert. Ausb. 0.68 g (68%). Schmp. 182 °. - IR(KBr): 1700 cm⁻¹; 1650; 1610. - MS (130 °): m/z (%) = 391 (31)[M⁺], 376 (2), 128 (24), 115 (19), 83 (100). - ¹H-NMR (D₃)Pyridin: δ = 0.92 (s, 6H, CH₃), 0.99 (s, 6H, CH₃), 1.98 (d, J=1.5 Hz, 3H, CH₃), 2.52 (d, J=16 Hz, 2H), 2.54 (d, J=16 Hz, 2H), 3.14 (s, 4H, CH₂), 6.98 (s, 1H), 7.01 (q, J=1.5 Hz, 1H). - C₂₄H₂₅NO₄ (391.5) Ber. C 73.6 H 6.44 N 3.6 Gef. C 73.3 H 6.66 N 3.3.

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-[(2,5-dibenzyloxy-4-methyl-phenyl)-pyridin-3,5-dicarbon-säurediethylester (10b)

Zu einer Suspension von 33.2 g (0.1 mol) **3** und 13.01 g (0.1 mol) Acetessigsäureethylester wurden unter Rühren 12.3 g (0.1 mol) 3-Amino-crotonsäureethylester getropft, dann wurde 3 d unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Eiswasser versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Der nach dem Einengen verbleibende Niederschlag wird aus Isopropanol umkristallisiert. Ausb. 24.0 g (43%). Schmp. 148 °. - IR(KBr): 3440/3340 cm⁻¹ (NH), 1680 (CO). - MS (170 °): m/z (%) = 555 (1)[M⁺], 526 (1), 464 (1), 252 (4), 91 (100). - C₃₄H₃₇NO₆ (555.7) Ber. C 73.5 H 6.71 N 2.5 Gef. C 73.4 H 6.84 N 2.4.

Dimethylester 10a: Ausb. 11.8 g (50%). Schmp. 114 °. C₃₂H₃₃NO₆ (527.6) Ber. C 72.8 H 6.30 N 2.6 Gef. C 72.5 H 6.13 N 2.6.

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-[(2,5-dihydroxy-4-methyl-phenyl)-pyridin-3,5-dicarbon-säurediethylester (11b)

Darstellung analog **5b** aus 20.0 g (0.036 mol) **10b**. Ausb. 8.0 g (60%). Schmp. 124 ° (Toluol). - IR(KBr): 3330 cm⁻¹ (OH,NH); 1655 (CO); 1620. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.21 (t, 6H, J=7 Hz, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.24 (s, 6H, CH₃), 4.10 (q, 4H, J=7 Hz, CH₂), 4.99 (s, 1H, 4-H), 6.65 (s, 1H, arom.H), 5.60 (s, 1H, OH), 6.50 (s, 1H, OH), 8.49 (s, 1H, NH). - C₂₀H₂₅NO₆ (375.4) Ber. C 64.0 H 6.71 N 3.7 Gef. C 64.2 H 6.85 N 3.6.

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(5-methyl-1,4-benzochinonyl-2)pyridin-3,5-dicarbon-säurediethylester (12b)

Darstellung analog **7** aus 3.6 g (0.0096 mol) **11b**. Ausb. 2.1 g (60%). Schmp. 130 °. - IR(KBr): 3480 cm⁻¹ (NH); 1680 (CO); 1650 (CO); 1630. - MS (180 °): m/z (%) = 373 (42)[M⁺], 344 (5), 328 (10), 300 (42), 272 (32), 252 (42), 228 (42), 196 (100). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.2 (t, 6H, J=7 Hz, CH₃), 2.0 (s, 3H, CH₃), 2.3 (s, 6H, CH₃), 4.1 (q, 4H, CH₂), 5.0 (s, 1H, 4-H), 6.1 (s, 1H, NH), 6.5 (s, 2H). - C₂₀H₂₃NO₆ (373.4) Ber. C 64.3 H 6.21 N 3.7 Gef. C 64.1 H 6.05 N 3.6.

Dimethylester 12a: Ausb. 80%. Schmp. 175 °. - C₁₈H₁₉NO₆ (345.4) Ber. C 62.6 H 5.55 N 4.0 Gef. C 62.4 H 5.66 N 3.8.

2,6-Dimethyl-4-(5-methyl-1,4-benzochinonyl-2)-pyridin-3,5-dicarbon-säurediethylester (14b)

2.0 g (0.0053 mol) **11b** oder **12b** werden in Toluol mit 0.5 g (0.0053 mol) aktiviertem MnO₂ am Wasserabscheider erhitzt, bis dc kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist (3 d). Nach Filtration und Einengen

wird der Rückstand mit Petrolether 60/80 ausgekocht. Man erhält 0.5 g (25%) **14b** vom Schmp. 64 °. - IR(KBr): 1740 cm⁻¹ (CO); 1660 (CO); 1610. - MS (80 °): m/z (%) = 371 (1)[M⁺], 326 (40), 299 (70), 270 (75), 132 (100). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.2 (t, 6H, CH₃), 2.1 (s, 3H, CH₃), 2.7 (s, 6H, CH₃), 2.7 (s, 6H, CH₃), 4.2 (q, 4H, CH₂), 6.55 (s, 1H, arom.H), 6.65 (s, 1H, arom.H). - C₂₀H₂₁NO₆ (371.4) Ber. C 64.7 H 5.66 N 3.8 Gef. C 64.8 H 5.84 N 3.7.

Dimethylester 14a: Ausb. 60%. Schmp. 117 °. - C₁₈H₁₇NO₆ (343.3) Ber. C 67.0 H 5.00 N 4.1 Gef. C 62.4 H 4.92 N 3.9.

2,6-Dimethyl-4-[(2,5-dihydroxy-4-methyl-phenyl)-pyridin-3,5-dicarbon-säurediethylester (15b)

Darstellung entsprechend **5b** aus 3.71 g (0.01 mol) **14b**. Man erhält 3.0 g **15b** (Ausb. 80%). Schmp. 172 ° (Ether). - IR(KBr): 3420 cm⁻¹ (OH); 1710 (CO). - MS (130 °): m/z (%) = 373 (10)[M⁺], 328 (100). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 0.91 (t, 6H, J=7 Hz, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 4.00 (q, 4H, J=7 Hz, CH₂), 6.36 (s, 1H, arom.H), 6.50 (s, 1H, arom.H), 8.62 (s, 1H, OH), 8.60 (s, 1H, OH). - C₂₀H₂₃NO₆ (373.4) Ber. C 64.3 H 6.21 N 3.7 Gef. C 64.1 H 6.13 N 3.7.

3,6-Dihydro-8-hydroxy-2,4,9-trimethyl-2H-2,6-methano-1,3-benzoxazocin-5,11-dicarbon-säurediethylester (13Bb)

Durch fraktionierte Kristallisation aus dem Ansatz der Herstellung von **11b**. Ausb. 40%. Schmp. 210 ° (Toluol). - IR(KBr): 3360 cm⁻¹ (OH,NH); 1710 (CO); 1660 (CO). - MS (180 °): m/z = 375 (13)[M⁺], 252 (100). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.06 (t, 3H, J=7.1 Hz, CH₃), 1.28 (t, 3H, J=7.1 Hz, CH₃), 1.73 (s, 3H, CH₃), 1.98 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.72 (d, 1H, J=2.3 Hz, 3-H), 4.0 (m, 4H, CH₂), 4.18 (d, 1H, J=2.3 Hz, 4-H), 6.39 (s, 1H, arom.H), 6.63 (s, 1H, arom.H), 7.56 (s, 1H, OH), 8.56 (s, 1H, NH). - C₂₀H₂₅NO₆ (375.4) Ber. C 64.0 H 6.71 N 3.7 Gef. C 64.2 H 6.85 N 3.6.

Dimethylester 13Ba: Ausb. 50%. Schmp. 239 °. - C₁₈H₂₁NO₆ (347.4) Ber. C 62.2 H 6.09 N 4.0 Gef. C 62.5 H 6.24 N 3.8.

Literatur

- 1 K.Wallenfels und M.Gellrich, *Liebigs Ann.Chem.* 621, 149 (1959).
- 2 A.A.Yasnikov, A.M.Grishin, S.P.Ponomarenko, A.K.Pavlova und A.B.Usienjo, *Ukr.Khim.Zh.* 49, 43 (1977).
- 3 A.A.Yasnikov und S.P.Ponomarenko, *Biokhimiya* 41, 891 (1976).
- 4 S.Fukuzumi, N.Nishizawa und T.Tanaka, *J.Org.Chem.* 49, 3571 (1984).
- 5 U.Kuckländer und U.Henze, *Arch.Pharm.(Weinheim)* 317, 394 (1984).
- 6 E.A.Brande, J.Hannah und R.Linstead, *J.Chem.Soc.* 1960, 3249 und 3257.
- 7 D.A.Claremon, J.Hirshfield, P.K.Lumma, D.E.McClure und J.P.Springer, *Synthesis* 1986, 144.
- 8 J.J.Baldwin, D.A.Claremon, P.K.Lumma, D.E.McClure, S.A.Rosenthal, R.J.Winquist, E.P.Faison, G.Jkaczorowski, M.J.Trumble und G.M.Smith, *J.Med.Chem.* 30, 690 (1987).
- 9 J.V.Greenhill, *J.Chem.Soc.C* 1971, 2699.

[Ph571]