

Benzhydroxamsäuren aus Nifedipin und der korrespondierenden 1,2-Dihydropyridin-Verbindung^{**)}

Klaus Görlitzer* und Eckhardt Schmidt¹⁾

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

Eingegangen am 8. Dezember 1989

Die Nitroverbindungen 1 und 2 wurden zu den Phenylhydroxylaminen 3 und 4 reduziert und zu den Benzhydroxamsäuren 5 und 6 umgesetzt. Als Nebenprodukt der Reduktion des 1,2-Dihydropyridins 2 wurde das 2,6-Methano-1,5-benzodiazocin 10 isoliert. Alle Dihydropyridine werden durch ihre Halbstufenpotentiale, die durch HPLC ermittelten Retentionszeiten und spektrometrische Methoden charakterisiert.

Benzhydroxamic Acids from Nifedipine and the Corresponding 1,2-Dihydropyridine Compound

The nitro compounds 1 and 2 have been reduced to the phenylhydroxylamines 3 and 4 and transformed into the benzhydroxamic acids 5 and 6. From the reduction of the 1,2-dihydropyridine 2 the 2,6-methano-1,5-benzodiazocine 10 could be isolated as a by-product. All dihydropyridines are characterized by their half-wave potentials, their retention times obtained by hplc and spectrometric methods.

Zur Identifizierung des Calcium-Antagonisten Nifedipin (1) ist von Eiden und Braatz-Greeske²⁾ eine Farbreaktion vorgeschlagen worden, die auf der Reduktion der Nitrogruppe zur Hydroxylamin-Funktion 3 und deren Umsetzung mit Benzoylchlorid zur Hydroxamsäure 5 beruht, welche mit FeCl₃ einen tiefroten Metallchelatkomplex bildet.

Das Hydroxylamin 3 soll auch bei der polarographischen Bestimmung von Nifedipin in einer vierelektronigen Reaktion gebildet werden. Die aus dem Reaktionsansatz isolierte Substanz reichte nur für ein EI-Massenspektrum. Der Peak höchster Masse lag dabei um 2 m u niedriger als die erwartete Molmasse³⁾.

Wir berichten hier über die Darstellung und Charakterisierung von Hydroxylamin- und Hydroxamsäure-Derivaten aus Nifedipin und dem bei einer Variante der Hantzsch-Synthese anfallenden isomeren 1,2-Dihydropyridin 2⁴⁾.

Aus dem bei der Umsetzung von Nifedipin (1) mit Zinkstaub in Gegenwart von Ammoniumchlorid in wäßrig-ethanolischer Lösung gebildeten Niederschlag kann das Hydroxylamin 3 durch Extraktion rein isoliert werden. 3 ist identisch mit dem durch präparative kathodische Reduktion an einer "Hg-pool"-Elektrode (Bodenquecksilber) bei konstantem Strom erhaltenem Produkt. Der für die Substanz zu fordernde Peak höchster Masse ließ sich tatsächlich nicht mit der Elektronenstoß-Ionisation, sondern erst durch chemische Ionisation mit Isobutan als Reaktandgas massenspektrometrisch nachweisen. Die im ¹H-NMR-Spektrum in [D₆]DMSO beobachtete Kopplung der Hydroxylamin-NH- und -OH-Protonen sowie die gegenüber Nifedipin hochfeldverschobenen Aromaten-Signale beweisen die Struktur.

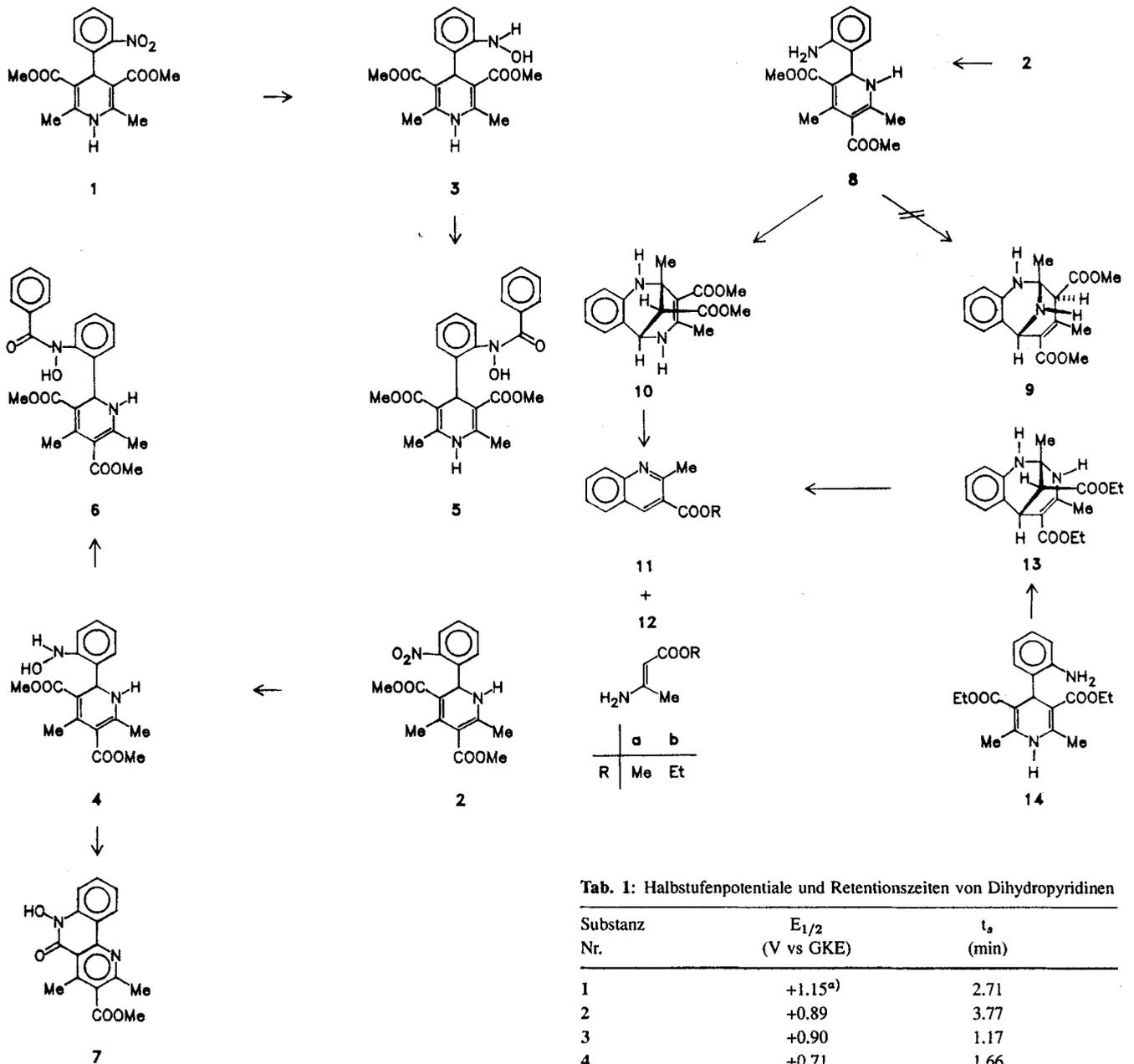
Wird das 1,2-Dihydropyridin 2 in analoger Weise wie das 1,4-Dihydropyridin 1 mit Zn/NH₄Cl reduziert, so findet man das Hydroxylamin-Derivat 4 nicht im Niederschlag, sondern im Filtrat. Die Substanz bildet gelbe Kristalle und zeichnet sich durch einen penetranten Geruch mit karamellähnlicher Duftnote aus. Sie zersetzt sich so leicht, daß beim

Versuch, die Substanz durch Erwärmen aus polaren Lösungsmitteln umzukristallisieren, infolge Lufoxidation zum Pyridin und anschließende Cyclisierung die Hydroxamsäure 7⁵⁾ gebildet wird. Ebenso konnte für 4 keine befriedigende Verbrennungsanalyse erhalten werden.

Aus dem Niederschlag kann als Nebenprodukt der Reaktion eine Substanz isoliert werden, deren Eigenschaften für eine weitergehende Reduktion zur Amin-Stufe sprechen. Die naheliegende 1,2-Dihydropyridin-Struktur 8 mit einem 2-(2-Aminophenyl)-Substituenten kommt nicht in Frage, da aufgrund des ¹H-NMR-Spektrums eine Methylgruppe bei $\delta = 1.58$ an einem sp³-hybridisierten C-Atom stehen muß und zwei chemisch inäquivalente NH-Protonen vorliegen. Bemerkenswert sind insbesondere zwei miteinander koppelnde vicinale Methin-Protonen mit einer Differenz für die chemische Verschiebung von 1.7 ppm. Das bei tiefem Feld ($\delta = 4.42$) als Doppeldublett auftretende Resonanzsignal zeigt zudem eine Kopplung mit einem NH-Proton. Diese Fakten sprechen für die intramolekulare nucleophile Addition der Amin-Funktion von 8 an eine Doppelbindung. Von den beiden alternativen Strukturformeln 9 und 10 paßt nur 10 zu den gemessenen ¹H-NMR-Daten. Interessant ist darüberhinaus der Befund, daß auf Zusatz von D₂O Resonanzsignale auftreten, die auf eine Retro-Michael-Reaktion des 2,6-Methano-1,5-Benzodiazocins 10 unter Bildung des Chinolins 11a^{6,7)} und β -Aminocrotonsäuremethylester (12a) schließen lassen. Dies steht in Einklang mit Beobachtungen von Kim, der aus dem 1,4-Dihydropyridin 14 über den zu 10 isomeren Bicyclus 13 den Chinolin-3-carbonsäureethylester 11b darstellen konnte⁸⁾.

Die Hydroxylamin-Verbindungen 3 und 4 ließen sich mit Benzoylchlorid/Triethylamin zu den Hydroxamsäuren 5 und 6 umsetzen. Im Gegensatz zu 5 konnte bei 6 auf Zusatz von FeCl₃ keine Farbvertiefung beobachtet werden.

^{**)} Herrn Prof. Dr. F. Eiden mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.



Tab. 1: Halbstufenpotentiale und Retentionszeiten von Dihydropyridinen

Substanz Nr.	$E_{1/2}$ (V vs GKE)	t_R (min)
1	+1.15 ^{a)}	2.71
2	+0.89	3.77
3	+0.90	1.17
4	+0.71	1.66
5	+1.07	2.85
6	+1.01	4.31

^{a)} Lit.⁹⁾: +1.15; Lit.¹⁰⁾: +1.26

Die Halbstufenpotentiale für das 1,4- bzw. 1,2-Dihydropyridin/Pyridin-System der Nitroverbindungen 1^{9,10)} und 2, der Phenylhydroxylamine 3 und 4 sowie der Benzhydroxamsäuren 5 und 6 konnten durch anodische Oxidation an der rotierenden Pt-Elektrode ermittelt werden (Tab. 1).

Aus Tab. 1 geht hervor, daß sich die 1,2-Dihydroverbindungen leichter dehydrieren lassen. Die Nitroverbindungen sind am stabilsten, die 1,2-Dihydroverbindung 2 ist jedoch genauso labil wie das Hydroxylamin 3. Die Hydroxamsäuren nehmen eine Mittelstellung ein.

Die Nettoretentionszeiten, die durch HPLC an RP-Säulen mit Acetonitril/Wasser-Gemisch ermittelt wurden (Tab. 1), zeigen, daß die Hydroxylamine am polarsten sind. Die 1,4-Dihydropyridine erweisen sich gegenüber den korrespondierenden 1,2-Verbindungen als hydrophiler. Durch den Ben-

zoylrest erhalten die Benzhydroxamsäuren lipophilen Charakter und übertreffen den der jeweiligen Nitroverbindungen.

Den Herren Prof. Dr. H. Oelschläger, Frankfurt a.M. und Prof. Dr. J. Volke, Prag, danken wir für wertvolle Ratschläge und ihre Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben:

Schmp.: Linström-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. - ¹H-NMR: Bruker AM 400 (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/H₂O (1+1), Fluß: 1.00 ml/min, isokratisch; Injektionsvolumen: 20 µl; Detektion: 250 nm; Nettoerhaltungszeit: t₀; Totzeit des Systems mit Thiouracil bzw. Thioharnstoff ermittelt (t₀ = 1.07 min).

Voltammetrie: Die Messungen wurden mit Lösungen von 2×10^{-4} - 5×10^{-4} mol/l in 0.05 M-LiClO₄ 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 E 628, Scheibendurchmesser 4 mm, 1500 U/min. Bezugslektrode: Gesättigte Kalomelektrode (GKE) EA 404. Hilfselektrode: Platindrahtelektrode EA 282/1. Meßmethode: Differentielle Puls polarographie (DPP), Pulsamplitude (ΔE) = + 50 mV. Auswertung: Graphische Ermittlung des Spitzenpotentials (E_p) und Berechnung des Halbstufenpotentials (E_{1/2}) nach $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$.

Präparative kathodische Reduktion

Die Lösung von 2×10^{-4} mol Dihydropyridin in 120 ml Acetonitril/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.

Meßgeräte: Coulostat E 524, Integrator E 525, Titrationsgefäß EA 875-50, Diphragmagesäß 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} A.

Alle Geräte Firma Metrohm.

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-hydroxylaminophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonssäuredimethylester (3)

A. 5.45 g Nifedipin (1), in 30 ml Ethanol gelöst, werden mit 3.1 g NH₄Cl in 120 ml Wasser sowie 2.3 g Zinkstaub versetzt und 14 h bei Raumtemp. gerührt. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und extrahiert den Niederschlag mit siedendem Aceton. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Ausb. 2.55 g (49%).

B. 69.2 mg (0.2 mmol) 1 werden in 40 ml Acetonitril 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 4.8×10^{-3} A reduziert. Wenn durch HPLC kein Edukt mehr nachweisbar ist, dekantiert man die Reaktionslösung und schüttelt mit CH₂Cl₂ aus. Das org. Lösungsmittel wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit wenig EtOH angerieben und kühl gestellt. Ausb. 18 mg (27%). Fast farblose Kristalle, Schmp. ab 186°C (Zers., aus EtOH). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3340 \text{ cm}^{-1}$, 3260 (OH, NH); 1660 (C=O). - UV (MeOH): $\lambda \text{ max (lg } \epsilon) = 237 \text{ nm (4.28), 354 (3.81)}$. - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 2.26$ (s, 6H, C-CH₃), 3.54 (s, 6H, OCH₃), 4.77 (s, 1H, 4-H), 6.67 ("dt", J = 8, J = 2 Hz, 1H, 4'-H), 6.94 (dd, J = 8, J = 2 Hz, 1H, 6'-H), 7.01 ("dt", J = 8, J = 2 Hz, 1H, 5'-H), 7.04 (dd, J = 8, J = 2 Hz, 1H, 3'-H), 8.26 (d, J = 2 Hz, 1H, OH), 8.28 (d, J = 2 Hz, 1H, NH/OH), 8.93 (s, 1H, NH). - MS (70 eV; 125°C): m/z (%) = 330 (5) [M⁺ - H₂], 315 (100). - MS (CI/Isobutan); 130°C): m/z (%) = 333 (15) [M⁺ + H], 315 (100). - C₁₇H₂₀N₂O₅ (332.4) Ber. C 61.4 H 6.07 N 8.4 Gef. C 61.5 H 6.19 N 8.3.

1,2-Dihydro-4,6-dimethyl-2-(2-hydroxylaminophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonssäuredimethylester (4) und 2,4-Dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-2,6-methano-1,5-benzodiazocin-3,1,1-dicarbonssäuredimethylester (10)

0.69 g (2 mmol) 2, in 8 ml EtOH gelöst, werden mit 0.4 g (7.5 mmol) NH₄Cl in 16 ml Wasser sowie 0.24 g (3.7 mmol) Zinkstaub versetzt und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Man saugt ab und wäscht mit Wasser. Der Niederschlag wird mit Aceton extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄

wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Ausb. 20 mg (3%) 10.

Das wäßrige Filtrat wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Ausb. 0.36 g (54%) 4.

4: Gelbe, übelriechende, leicht zersetzliche Kristalle mit Schmp. ab 75°C (Zers.). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3350 \text{ cm}^{-1}$ (OH, NH); 1690, 1650 (C=O). - UV (MeOH): $\lambda \text{ max (lg } \epsilon) = 226 \text{ nm (4.17), 288 (4.01), 362 (3.51)}$. - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 2.09$ (s, 3H, 4-CH₃), 2.36 (s, 3H, 6-CH₃), 3.53 (s, 3H, 3-COOCH₃), 3.58 (s, 3H, 5-COOCH₃), 5.09 (s, 2H, NH/OH), 5.54 (d, J = 5 Hz, 1H, 2-H), 6.45 ("dt", J = 8, J = 1 Hz, 1H, 4'-H), 6.64 (dd, J = 8, J = 1 Hz, 1H, 6'-H), 6.84 (dd, J = 8, J = 1 Hz, 1H, 3'-H), 6.92 ("dt", J = 8, J = 1 Hz, 5'-H), 8.35 (d, J = 5 Hz, 1H, NH). - C₁₇H₂₀N₂O₅ (332.4) - MS (70 eV; 110°C): m/z (%) = 332 (2) [M⁺], 257 (100).

10: Farblose Kristalle mit Schmp. ab 183°C (Zers., aus EtOH/Ligroin). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3370, 3340 \text{ cm}^{-1}$ (NH); 1740 (C=O). - UV (MeOH): $\lambda \text{ max (lg } \epsilon) = 252 \text{ nm (4.34); 290 (3.99)}$. - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 1.58$ (s, 3H, 2-CH₃), 1.92 (s, 3H, 4-CH₃), 2.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 11-H), 3.55 (s, 3H, 11-COOCH₃), 3.63 (s, 3H, 3-COOCH₃), 4.42 (dd, J = 5, J = 2.5 Hz, 1H, 6-H), 5.93 (s, 1H, 1-NH), 6.50 ("dt", J = 8, J = 1 Hz, 1H, 8-H), 6.62 (d, J = 8 Hz, 1H, 10-H), 6.94 ("dt", J = 8, J = 1 Hz, 1H, 9-H), 6.96 (dd, J = 8, J = 1 Hz, 1H, 7-H), 7.33 (d, J = 5 Hz, 1H, 5-NH). + D₂O = 2-Methyl-chinolin-3-carbonsäuremethylester (11a) und (E)-3-Amino-2-butensäuremethylester (12a): 2.88 (s, 3H, 2-CH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 7.66 (dt, J = 8, J = 1 Hz, 1H, 6-H), 7.89 (dt, J = 8, J = 1 Hz, 1H, 7-H), 8.00 (d, J = 8 Hz, 1H, 5-H), 8.13 (d, J = 8 Hz, 1H, 8-H), 8.92 (s, 1H, 4-H) (11a) und 1.83 (s, 3H, CH₃), 3.48 (s, 3H, OCH₃) (12a). - NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ¹H-Signal (verstärkte ¹H-Signale) = 2-CH₃ (N-1-H, 11-H), 4-CH₃ (N-5-H), 11-H (6-H), 11-COOCH₃ (-). - MS (70 eV, 80°C): m/z (%) = 316 (69) [M⁺], 257 (100). - C₁₇H₂₀N₂O₄ + 1/2 H₂O (325.4) Ber. C 62.8 H 6.50 N 8.6 Gef. C 62.9 H 6.34 N 8.6. - t₀ = 1.95 min.

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-N-benzoylhydroxylaminophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonssäuredimethylester (5)

1.33 g (4 mmol) 3 und 0.4 g (4 mmol) Triethylamin werden in 40 ml wasserfreiem THF gelöst und tropfenweise mit 0.56 g (4 mmol) Benzoylchlorid versetzt. Danach wird 90 min bei 50°C gerührt und abgesaugt. Das Filtrat wird mit Petroläther versetzt und gekühlt. Ausb. 1.06 g (61%). Farblose Kristalle vom Schmp. 174°C (EtOH/Ligroin). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3300 \text{ cm}^{-1}$, 3220 (OH, NH); 1725 (C=O, Ester), 1635 (C=O, Hydroxamat). - UV (MeOH): $\lambda \text{ max (lg } \epsilon) = 238 \text{ nm (4.36), 353 (3.72)}$. + Fe³⁺: 530 nm (2.76). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 2.24$ (s, 6H, C-CH₃), 3.39 (s, 6H, OCH₃), 5.44 (s, 1H, 4-H), 7.14 - 7.41 (m, 4H, 4-Aromat), 7.51 (mc, 3H, arom., 7.89 (mc, 2H, arom.), 9.02 (s, 1H, NH), 10.13 (s, 1H, OH). - MS (70 eV, 115°C): m/z (%) = 436 (3) [M⁺], 419 (100). - C₂₄H₂₄N₂O₆ (436.5) Ber. C 66.1 H 5.54 N 6.4 Gef. C 66.0 H 5.55 N 6.5.

1,2-Dihydro-4,6-dimethyl-2-(2-N-benzoylhydroxylaminophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonssäuredimethylester (6)

0.24 g (0.7 mmol) 4 und 0.15 g (1.5 mmol) Triethylamin werden in 20 ml wasserfreiem THF gelöst und tropfenweise mit 0.21 g (1.5 mmol) Benzoylchlorid versetzt. Danach wird 1 h bei 50°C gerührt und abgesaugt. Das Filtrat wird mit Petroläther versetzt und gekühlt. Ausb. 70 mg (22%). Gelbe Kristalle vom Schmp. 215°C (EtOH/Ligroin). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (OH, NH); 1685 (C=O, Ester); 1640 (C=O, Hydroxamat). - UV (MeOH): $\lambda \text{ max (lg } \epsilon) = 228 \text{ nm (4.42), 283 (4.16), 383 (3.48)}$. - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 2.13$ (s, 3H, 4-CH₃), 2.28 (s, 3H, 6-CH₃), 3.41 (s, 3H, 5-COOCH₃), 3.62 (s, 3H, 3-COOCH₃), 5.78 (d, J = 4 Hz, 1H, 2-H), 7.23 ("dt", J = 8, J = 2 Hz, 1H, 4'-H), 7.30 ("dt", J = 8, J = 2 Hz, 1H, 5'-H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.42 (dd, J = 8, J = 2 Hz, 1H, 3'-H), 7.57 (t, J = 7 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.63 (t, J = 7 Hz, 1H, 4''-H), 8.02 (d, J = 7 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 8.06 (d, J = 4 Hz, 1H, NH), 9.98 (s, 1H, OH). - MS (70 eV, 125°C): m/z (%) = 436 (0.7) [M⁺], 105 (100). - C₂₄H₂₄N₂O₆ (436.5) Ber. C 66.1 H 5.54 N 6.4 Gef. C 66.1 H 5.13 N 6.4.

Literatur

- 1 Aus der geplanten Dissertation *E. Schmidt*, TU Braunschweig.
- 2 F. Eiden und K. Braatz-Greeske, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 123, 2003 (1983).
- 3 K. Thoma und R. Klimek, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 120, 1967 (1980).
- 4 C.N. O'Callaghan, *J. Chem. Research (M)* 1986, 2901.
- 5 K. Görlitzer und Ch. Heinrici, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 321, 477 (1988).
- 6 A. Claus und J. Steinitz, *Liebigs Ann. Chem.* 282, 116 (1894).
- 7 K. Görlitzer und D. Buß, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 314, 938 (1981).
- 8 D.H. Kim, *J. Heterocycl. Chem.* 23, 1471 (1986).
- 9 J. Ludvik, J. Volke und F. Pragst, *J. Electroanal. Chem.* 215, 179 (1986).
- 10 J. Ludvik, J. Volke und J. Klima, *Electrochim. Acta* 32, 1063 (1987).
[Ph766]