

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 106-110 (1985)

## 9-Chlor-3,6-diazaphenanthrene aus Nifedipin\* \*\*

Klaus Görlitzer\* und Dietrich Buß<sup>1)</sup>

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, 1000 Berlin 33, Königin-Luise-Straße 2+4  
Eingegangen am 20. September 1983

Das durch photochemische Reaktion aus Nifedipin erzeugte Nitrosopyridin gibt mit konz. HCl das chlorhaltige 3,6-Diazaphenanthren **3a**. Der Eisen-Komplex der Hydroxamsäure **3a** ermöglicht eine spektralphotometrische Bestimmung für Nifedipin. **3** ergibt bei der Behandlung mit  $\text{PCl}_3$  das Lactam **4**, mit Acetanhydrid das Hydroxamat **5**.

### 9-Chloro-3,6-diazaphenanthrenes from Nifedipine

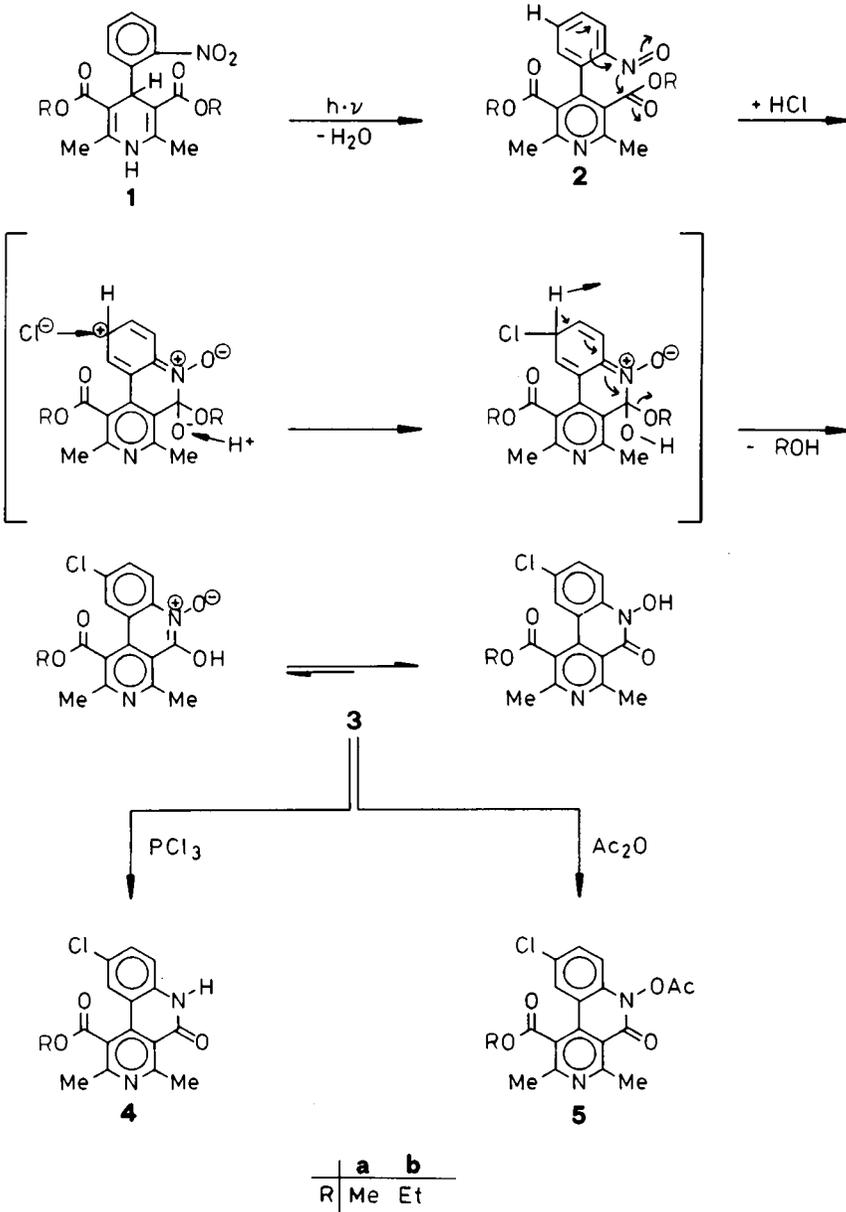
The nitrosopyridine produced by irradiation of nifedipine, when treated with conc. HCl, yields the 3,6-diazaphenanthrene **3a** containing chlorine. The iron complex of the hydroxamic acid **3a** allows a photometric assay of nifedipine. Reaction of **3** with  $\text{PCl}_3$  affords the lactame **4**. With acetic anhydride the hydroxamate **5** is obtained.

Bei der Aufarbeitung einer bestrahlten Lösung von 3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin in  $\text{CHCl}_3$  hatten wir zur Isolierung von 3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin bei Raumtemp. mit verd. HCl ausgeschüttelt und nach Neutralisation überraschenderweise das 1-Acetyl-9-chlor-2,4,5-trimethyl-3,6-diazaphenanthren-6-oxid<sup>2)</sup> erhalten.

Wir haben deshalb bestrahlte Lösungen von Nifedipin (**1a**) und **1b** sowie die reinen Photoprodukte **2** in gleicher Weise behandelt. Verd. HCl erwies sich dabei als wirkungslos. Verwendet man hingegen konz. HCl, so lassen sich nach Neutralisation in guter Ausbeute fast farblose Kristalle isolieren. Die Substanzen sind auch in Basen löslich, geben eine positive *Beilstein*-Reaktion und mit  $\text{Fe}^{3+}$  eine rotbraune Farbe. Die spektroskopischen Daten (s. Tab. 1) beweisen die Hydroxamsäure-Struktur und die Einführung eines Chlor-Substituenten in die 9-Position des gebildeten 3,6-Diazaphenanthrens **3**.

Nach Protonierung der Ester-carbonylfunktion von **2** reagiert das freie Elektronenpaar am Nitroso-N mit dem Carbonyl-C unter Ringschluß, dem sich ein nucleophiler Angriff des Chlorid-Anions anschließt. Eliminierung von Alkohol führt unter Rearomatisierung zur Hydroxamsäure **3**.

\*\* Vorgetragen anlässlich der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Regensburg, 25.9.1980.



Über den Eisen-Hydroxamat-Komplex bietet sich damit eine spektralphotometrische Bestimmung von Nifedipin an. Die Extinktion wird am zweckmäßigsten im Absorptionsmaximum bei 412 nm gemessen. Unter Verwendung einer Eichgeraden mit dem aus reinem **3a** in situ gebildeten Eisen-Komplex beträgt die Wiederfindungsrate etwa 80 % d.

Tab. 1: Spektroskopische Daten der 9-Chlor-3,6-diazaphenanthrene 3-5

	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	UV (MeOH) λ max: nm (log ε)
3a	2.68 (s, 3H, 2-CH <sub>3</sub> ), 3.17 (s, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 4.05 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 7.60 (dd, 1H, H-8, arom., J = 9, J = 2), 7.79 (d, 1H, H-7, arom., J = 9), 7.87 (d, 1H, H-10, arom., J = 2), 9.70 (s, 1H, OH)	1620 (C=C, C=N), 1655 (CONOH), 1725 (CO, Ester), 3100, 3430 (OH)	205 (4.27), 242 (4.64), 268 <sup>s</sup> (4.19), 361 (3.74)
3b	1.44 (t, 3H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J = 7), 2.68 (s, 3H, 2-CH <sub>3</sub> ), 3.17 (s, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 4.55 (q, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J = 7), 7.60 (dd, 1H, H-8, arom., J = 9, J = 2), 7.80 (d, 1H, H-7, arom., J = 9), 8.05 (d, 1H, H-10, arom., J = 2), 9.70 (s, 1H, OH)	1600 (C=C, C=N), 1640 (CONOH), 1710 (CO, Ester), 3180 (OH)	202 (4.35), 241 (4.67), 266 <sup>s</sup> (4.18), 311 (3.61), 361 (3.74)
4a <sup>1)</sup>	2.51 (s, 3H, 2-CH <sub>3</sub> ), 2.98 (s, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 3.96 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 7.34 (d, 1H, H-7, arom., J = 8), 7.55 (d, 1H, H-10, arom., J = 2), 7.64 (dd, 1H, H-8, arom., J = 8, J = 2), 11.83 (s, 1H, NH)	1595 (C=C, C=N), 1670 (CO, Lactam), 1725 (CO, Ester), 3170, 3320 (NH)	202 (4.32), 239 (4.68), 269 (4.13), 351 (3.75)
4b	1.40 (t, 3H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J = 7), 2.62 (s, 3H, 2-CH <sub>3</sub> ), 3.15 (s, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 4.50 (q, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J = 7), 7.20 (d, 1H, H-7, arom., J = 9), 7.45 (dd, 1H, H-8, arom., J = 9, J = 2), 7.86 (d, 1H, H-10, arom., J = 2), 11.30 (s, 1H, NH)	1590 (C=C, C=N), 1660 (CO, Lactam), 1710 (CO, Ester), 3160, 3320 (NH)	202 (3.15), 235 (4.51), 260 (3.98), 352 (3.62)
5a	2.50 (s, 3H, OAc), 2.66 (s, 3H, 2-CH <sub>3</sub> ), 3.11 (s, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 4.03 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 7.19 (d, 1H, H-7, arom., J = 9), 7.55 (dd, 1H, H-8, arom., J = 9, J = 2), 7.86 (d, 1H, H-10, arom., J = 2)	1605 (C=C, C=N), 1680 (CO, Lactam), 1725 (CO, Ester), 1810 (OAc)	203 (4.29), 241 (4.71), 265 (4.18), 347 (3.81)
5b	1.41 (s, 3H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J = 7), 2.49 (s, 3H, OAc), 2.66 (s, 3H, 2-CH <sub>3</sub> ), 3.09 (s, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 4.52 (q, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J = 7), 7.18 (d, 1H, H-7, arom., J = 8), 7.53 (dd, 1H, H-8, arom., J = 8, J = 2), 7.96 (d, 1H, H-10, arom., J = 2)	1600 (C=C, C=N), 1685 (CO, Lactam), 1715 (CO, Ester), 1795 (OAc)	202 (4.12), 238 (4.53), 265 (4.00), 344 (3.66)

<sup>1)</sup> Die Aufnahme des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums erfolgte in [D<sub>6</sub>]DMSO.

Th. (s. Exp. Teil). Da die fluorimetrische Bestimmungsmethode von Nifedipin nach *Schloßmann*<sup>3)</sup> empfindlicher ist und inzwischen ein noch besseres gc Verfahren<sup>4)</sup> Anwendung findet, wurde auf die Optimierung der Farbreaktion für quantitative Zwecke verzichtet.

Die Hydroxamsäuren **3** lassen sich, wie bereits bei verwandten Substanzen<sup>5)</sup> gezeigt, wahrscheinlich über die im Gleichgewicht vorhandene N-Oxid-Form mit  $\text{PCl}_3$  desoxygenieren. Das gebildete Lactim tautomerisiert zum energieärmeren Lactam **4**. Erhitzen von **3** mit Acetanhydrid ergab das Hydroxamat **5**.

Für das Schreiben des Manuskripts danken wir Frau *I. Hennig*.

## Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben<sup>6)</sup>.

### 9-Chlor-5,6-dihydro-2,4-dimethyl-6-hydroxy-5-oxo-3,6-diazaphenanthren-1-carbonsäuremethylester (**3a**)

A: 1 mmol **1a**, in 100 ml  $\text{CHCl}_3$  gelöst, wird 4 h mit einer 300W-Lampe (Osram Concentra) aus 30 cm Entfernung bestrahlt. Die grüne Lösung wird 5mal mit 10 ml konz. HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten HCl-Auszüge wurden mit Wasser verdünnt, unter Kühlung mit verd. NaOH neutralisiert und abgesaugt. Ausb.: 85 % d. Th.

B: 1 mmol **2a**<sup>7)</sup> wird mit 20 ml konz. HCl versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Zusatz von 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wird unter Kühlung mit verd. NaOH neutralisiert und abgesaugt. Ausb.: 82 % d. Th. Fast farblose Nadeln, Schmp. 212° (EtOH). +  $\text{Fe}^{3+}$ : rotbraun.  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$  (332.7) Ber. C 57.8 H 3.94 N 8.4 Gef. C 57.7 H 3.78 N 8.5 Mol.-Masse 332 (ms).

### C: Spektralphotometrische Bestimmung

Eichgerade: 100 mg **3a** werden mit MeOH zu 100,0 ml gelöst. Jeweils 0.1, 0.2 . . . 0.6 ml dieser Lösung werden mit 3,0 ml einer 0.058proz. methanol.  $\text{FeCl}_3$ -Lösung, 3,0 ml N-HCl versetzt und mit MeOH zu 10,0 ml aufgefüllt. Die Extinktion wird bei 412 nm gemessen.

Bestimmung von Nifedipin: 100 mg Nifedipin (**1a**) wurden, wie unter A beschrieben, bestrahlt, 6mal mit insgesamt 57.6 ml konz. HCl ausgeschüttelt und dann mit Wasser zu 600 ml verdünnt. 3,00 ml dieser Lösung wurden, wie unter Eichgerade beschrieben, aufgearbeitet und vermessen. Ber. E: 0.633 Gef. E: 0.508 Wiederfindungsrate: 80.3 % d. Th.

### 9-Chlor-5,6-dihydro-2,4-dimethyl-6-hydroxy-5-oxo-3,6-diazaphenanthren-1-carbonsäureethylester (**3b**)

Aus dem Dimer von **2b**<sup>6)</sup>, wie bei **3a**, Methode B beschrieben. Farblose Nadeln, Doppelschmp. 140°, 155° (EtOH). Ausb.: 65 % d. Th. +  $\text{Fe}^{3+}$ : rotbraun.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$  (346.8) Ber. C 58.9 H 4.36 N 8.1 Gef. C 58.6 H 4.17 N 8.1 Mol.-Masse 346 (ms).

### 9-Chlor-5,6-dihydro-2,4-dimethyl-5-oxo-3,6-diazaphenanthren-1-carbonsäuremethylester (**4a**)

1 mmol **3a**, in 10 ml  $\text{CHCl}_3$  gelöst, wird mit 0.8 ml  $\text{PCl}_3$  versetzt und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Man gießt auf Eis, neutralisiert mit  $\text{NaHCO}_3$ , trennt die organische Phase ab und schüttelt noch

einmal mit  $\text{CHCl}_3$  aus. Die vereinigten  $\text{CHCl}_3$ -Auszüge werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand mit Ligroin angerieben. Farblose Kristalle, Schmp.  $287^\circ$  (EtOH). Ausb.: 52 % d. Th.  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$  (316.7) Ber. C 60.7 H 4.14 N 8.8 Gef. C 60.6 H 4.22 N 8.7 Mol.-Masse 316 (ms).

**9-Chlor-5,6-dihydro-2,4-dimethyl-5-oxo-3,6-diazaphenanthren-1-carbonsäureethylester (4b)**

Aus **3b**, wie bei **4a** beschrieben. Farblose Nadeln, Schmp.  $265^\circ$  (EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ). Ausb.: 52 % d. Th.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$  (330.8) Ber. C 61.7 H 4.57 N 8.5 Gef. C 61.3 H 4.46 N 8.4 Mol.-Masse 330 (ms).

**6-Acetoxy-9-chlor-5,6-dihydro-2,4-dimethyl-5-oxo-3,6-diazaphenanthren-1-carbonsäuremethylester (5a)**

1 mmol **3a** wird mit 10 ml Acetanhydrid 1 h auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen, mit verd. NaOH neutralisiert und mit  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird i. Vak. zur Trockne eingeeengt und mit Ligroin angerieben. Farblose Kristalle, Schmp.  $204^\circ$  (EtOH). Ausb.: 52 % d. Th.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5$  (374.8) Ber. C 57.7 H 4.03 N 7.5 Gef. C 57.5 H 3.88 N 7.5 Mol.-Masse 374 (ms).

**6-Acetoxy-9-chlor-5,6-dihydro-2,4-dimethyl-5-oxo-3,6-diazaphenanthren-1-carbonsäureethylester (5b)**

Aus **3a**, wie bei **5a** beschrieben. Farblose Nadeln, Schmp.  $193^\circ$  (EtOH/Ligroin). Ausb.: 71 % d. Th.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$  (372.8) Ber. C 58.7 H 4.41 N 7.2 Gef. C 58.6 H 4.22 N 7.0 Mol.-Masse 372 (ms).

## Literatur

- 1 Aus der Dissertation *Dietrich Buß*, FU Berlin 1981.
- 2 K. Görlitzer und D. Buß, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 21 (1985).
- 3 K. Schloßmann, Arzneim. Forsch. 22, 60 (1972).
- 4 S. Kondo, A. Kuchiki, K. Yamamoto, K. Akimoto, K. Takahashi, N. Awata und I. Sugimoto, Chem. Pharm. Bull. 28, 1 (1980).
- 5 K. Görlitzer und D. Buß, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 97 (1985).
- 6 K. Görlitzer und D. Buß, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 938 (1981).
- 7 S. Ebel, H. Schütz und A. Hornitschek, Arzneim. Forsch. 28, 2188 (1978).