

Lactone aus einem zu Nifedipin isomeren 1,2-Dihydropyridin

Klaus Görlitzer* und Eckhardt Schmidt¹⁾

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

Eingegangen am 23. April 1990

Das zu dem Calciumantagonisten Nifedipin isomere 1,2-Dihydropyridin 3 reagiert mit Pyridiniumbromidperbromid (PBPB) zum korrespondierenden Pyridin 4 und dem Dihydropyridinlacton 5 als Nebenprodukt. Lichtexposition von 5 führt zum Nitrosopyridin 8, Oxidation zum Nitropyridin 12. 12 läßt sich besser auf dem alternativen Weg über das *N*-Oxid von 4, *Boekelheide*-Umlagerung und Lactonisierung darstellen. Durch Reduktionsverfahren können aus 12 die cyclische Hydroxamsäure 13 und das Lactam 14 erhalten werden.

Lactones from a 1,2-Dihydropyridine Isomeric to Nifedipine

The 1,2-dihydropyridine 3, isomeric to the calcium antagonist nifedipine, reacts with pyridiniumbromideperbromide (PBPB) to yield the corresponding pyridine 4 and the dihydropyridine-lactone 5 as a by-product. 5 is extremely sensitive to light giving the nitrosopyridine 8, while oxidation leads to the nitropyridine 12. 12 is better accessible by the alternative route via the *N*-oxide of 4, *Boekelheide* rearrangement and lactonization. The cyclic hydroxamic acid 13 and the lactam 14 were obtained from 12 by reductive processes.

1,4-Dihydropyridine beanspruchen als Calcium-Modulatoren besonderes pharmazeutisches Interesse. Im Gegensatz zum Diester Nifedipin (1) wirkt das anellierte racemische 1,4-Dihydropyridin-Lacton 2 als Agonist²⁻⁴⁾.

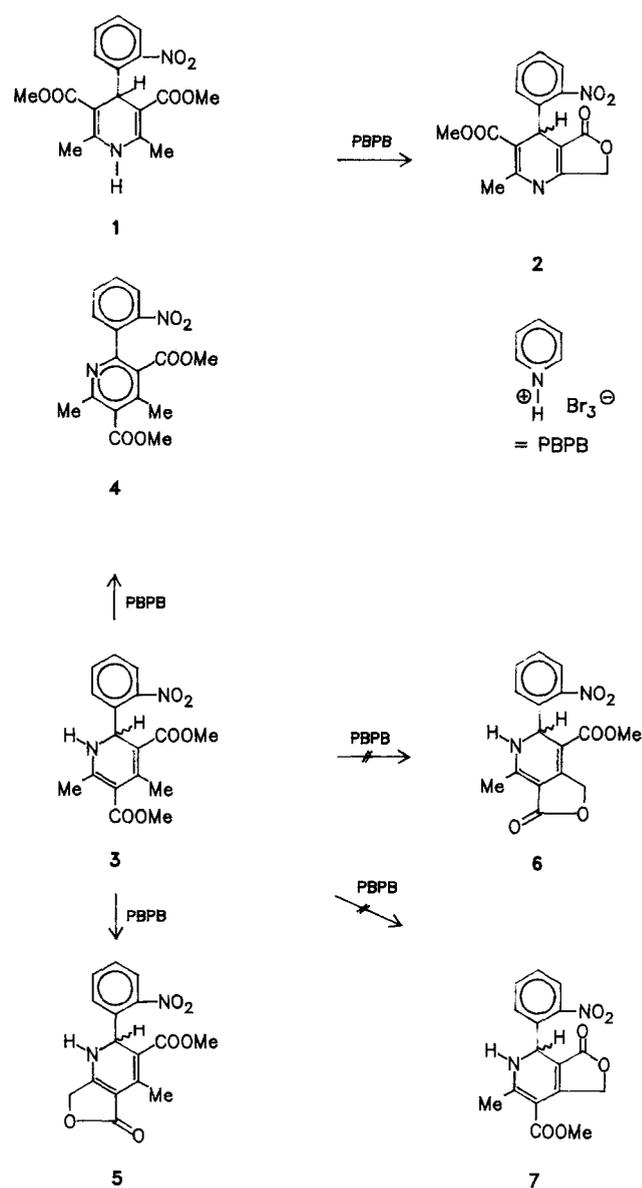
Uns interessiert, ob aus dem zu Nifedipin korrespondierenden 1,2-Dihydropyridin 3⁵⁾ auf die gleiche Weise wie bei der Herstellung von 2 aus 1 nach der *Young-Methode*⁶⁾ durch Umsetzung mit Pyridiniumbromidperbromid (PBPB) direkt eines oder mehrere der anellierten 1,2-Dihydropyridinlactone 5-7 zugänglich sind.

Das nach der *O'Callaghan-Variante* der *Hantzsch-Synthese* dargestellte 1,2-Dihydropyridin 3⁵⁾ gab jedoch bei der Reaktion mit PBPB als Hauptprodukt in 64proz. Ausbeute das Pyridin 4⁷⁾. Durch Zentrifugalschichtchromatographie (CLC) gelang die Isolierung eines Nebenproduktes, dessen spektroskopische Daten (UV-Vis, IR, ¹H-NMR, MS) für eines der Lactone 5-7 sprechen.

Der Strukturbeweis ist durch NOE-Differenzspektren möglich. Bei Sättigung der C-Methylfrequenz tritt neben einer geringen Verstärkung des 2-H-Signals ein positiver NOE der Methylesterresonanz auf, nach Einstrahlung bei der Methylesterabsorption werden deutlich Verstärkungen des 2-H- und des C-Methyl-Signals registriert.

Aufgrund dieser Ergebnisse kommt dem Reaktionsprodukt die Struktur 5 zu. Die durch PBPB initiierte Bromierungsreaktion läuft demzufolge selektiv an der zum N o-ständigen Methylgruppe ab.

Um eine Meßgröße für die Stabilität der 1,2-Dihydropyridine 3 und 5 gegenüber Oxidantien zu erhalten, haben wir die Halbstufenpotentiale $E_{1/2}$ (A) des Redoxsystems 1,2-Dihydropyridin/Pyridin durch elektrochemische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode ermittelt. Vergleicht man die mit der differentiellen Puls polarographie (DPP) bestimmten Halbstufenpotentiale der 1,2-Dihydropyridine 3 und 5 mit denen der entspr. 1,4-Dihydropyridine 1 und 2, so ergibt sich, daß die 1,2-Dihydropyridine oxidationsempfindlicher sind. Die Halbstufenpotentiale liegen um 0.26 bzw. 0.16 V niedriger; 3 ist die labilste Substanz (Tab. 1).

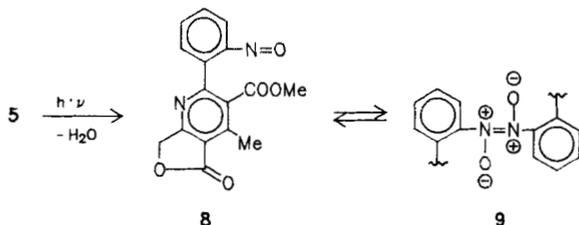


Tab. 1: Halbstufenpotentiale der anodischen Oxidation von Dihydropyridinen $E_{1/2}$ (A)

Substanz Nr.	$E_{1/2}$ (A) (V vs GKE)
1	+ 1.15 ^{a)}
2	+ 1.35
3	+ 0.89
5	+ 1.19

^{a)}Lit.⁸⁾: + 1.15; Lit.⁹⁾: + 1.26

Das 1,2-Dihydropyridinlacton **5** ist außerordentlich lichtempfindlich. Nach Bestrahlung mit UV A-Licht in Methanol konnte aus der grünen Lösung eine hellbraune Substanz isoliert werden. Die spektroskopischen Daten zeigen, daß analog zu Nifedipin^{10,11)} eine photochemische Dehydratisierung unter Bildung des Nitrosophenyl-pyridinlactons **8** stattgefunden hat. Das Produkt liegt laut Festkörper-IR-Spektrum als *trans*-Dimer **9** vor. In Lösung läßt sich die Existenz der monomeren grünen *C*-Nitroso-Form **8** durch den intensitätsschwachen langwelligen $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang bei 760 nm beweisen.

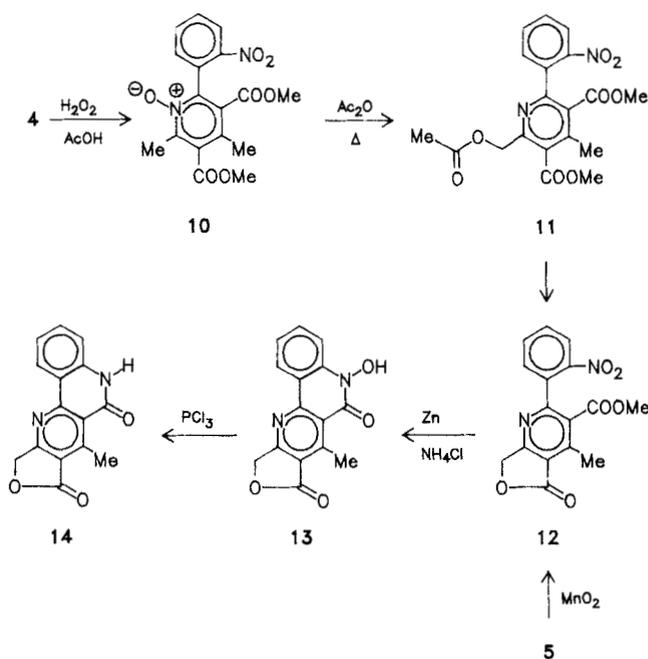


Die geringe Ausbeute von **5** reichte für chemische Umwandlungen über mehrere Stufen nicht aus. Zur unabhängigen Darstellung von 2-Nitrophenyl-furo[3,4-*b*]pyridinen haben wir deshalb einen Weg eingeschlagen, der sich bei der Synthese des Nifedipin-Nebenmetaboliten¹²⁾ als geeignet erwiesen hatte. Dazu wurde **4** zunächst nach *Ochiai*¹³⁾ in das Pyridin-*N*-Oxid **10** überführt, das in einer Eintopf-Variante der *Boekelheide*-Umlagerung unter Nachbargruppenbeteiligung¹²⁾ über das Acetoxymethylpyridin **11** und dessen intramolekulare Umesterung im Sauren unter Eliminierung von Methylacetat direkt das Lacton **12** lieferte. Das eigentliche Produkt der *Boekelheide*-Umlagerung¹⁴⁻¹⁶⁾ **11** konnte isoliert werden, wenn nach Erhitzen mit Acetanhydrid in üblicher Weise aufgearbeitet wurde.

Durch Erhitzen einiger mg von **5** mit aktiviertem Braunstein in Toluol, Filtration, Abdestillieren des Lösungsmittels und Aufnehmen in Acetonitril konnte durch HPLC/UV die Identität des gebildeten Dehydrierungsproduktes mit **12** bewiesen werden.

Zur chemischen Charakterisierung des Pyridinlactons **12** wurde die Nitrogruppe mit Zink/Ammoniumchlorid reduziert und die infolge Hydroxylaminolyse gebildete Hydroxamsäure **13** isoliert. **13** gibt mit Eisen(III)chlorid einen rotgefärbten Chelatkomplex. Die Hydroxamsäure **13** konnte schließlich mit PCl_3 zum Lactam **14** desoxygeniert¹⁷⁾ werden.

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



Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben, Geräte¹⁸⁾:

(*R,S*)-4-Methyl-2-(2-nitrophenyl)-5-oxo-1,2,5,7-tetrahydrofuro[3,4-*b*]pyridin-3-carbonsäuremethylester (**5**)

0.69 g (2 mmol) **3**⁵⁾, 0.27 g (3.33 mmol) Pyridin und 0.74 g (2.33 mmol) PBPB werden in 15 ml wasserfreiem CHCl_3 unter Feuchtigkeitsausschluß 30 min bei 0°C gerührt. Man fügt 35 ml CHCl_3 hinzu, erhitzt 90 min unter Rückfluß und wäscht nach dem Abkühlen zuerst mit 33 ml 2 N-HCl und dann zweimal mit je 33 ml 10 proz. NaCl-Lösung. Das org. Lösungsmittel wird mit Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (45+55) getrennt. - Fraktion I: 4,6-Dimethyl-2-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (**4**)⁷⁾; farblose Kristalle, Schmp. 118°C (EtOAc/Cyclohexan); HPLC (MeCN/ H_2O , 1+1) $t_R = 3.25$ min. - Fraktion II: **5**; Ausb. 33 mg (5%). Gelbe Kristalle, Schmp. ab 225°C (Zers.; Ligroin/EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3250 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1720 (C=O, Ester), 1625, 1575 (C=C), 1525, 1360 (NO_2). - UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 220 nm (4.25), 268 (4.30), 345 (3.61). - ¹H-NMR ([D_6]DMSO): $\delta = 2.53$ (s, 3H, CH_3), 3.41 (s, 3H, COOCH_3), 4.66 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CHHO), 4.76 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CHHO), 6.19 (d, $J_{\text{NH}} = 2$ Hz, 1H, 2-H), 7.58 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 4'-H), 7.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 6'-H), 7.79 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 5'-H), 7.97 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 3'-H), 9.29 (s, br., 1H, NH). - MS (EI): m/z (%) = 330 (8) [M^+], 251 (100). - HPLC (MeCN/ H_2O , 1+1): $t_R = 1.63$ min. - $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (330.3) Ber. C 58.2 H 4.27 N 8.5 Gef. C 58.1 H 4.33 N 8.4.

4-Methyl-2-(2-nitrosophenyl)-5-oxo-5,7-dihydrofuro[3,4-*b*]pyridin-3-carbonsäuremethylester (**8**), *trans*-Dimer (**9**)

20 mg (0.06 mmol) **5** werden in 100 ml MeOH gelöst und 1 h mit UV A-Licht (315-400 nm) bestrahlt). Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert. Ausb. 10 mg (47%). Hellbraune Kristalle, Schmp. ab 146°C (Zers., Et_2O). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1770 \text{ cm}^{-1}$ (C=O, Lacton), 1730 (C=O, Ester), 1605, 1585 (C=C, C=N), 1250 (N=N). - UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 226 (sh) nm, 281 (3.87), 316 (sh). - ¹H-NMR ([D_6]DMSO): $\delta = 2.73$ (s, 3H, CH_3), 3.43 (s, 3H, COOCH_3), 5.45 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CHHO), 5.49 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CHHO), 6.61 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 6'-H), 7.67 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 4'-H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 3'-H), 8.01 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 5'-H). - MS (EI): m/z (%) =

312 (18) [M⁺], 251 (100). - HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t_s = 2.40 min. - C₁₆H₁₂N₂O₅ (312.3) Ber. C 61.5 H 3.87 N 9.0 Gef. C 61.4 H 3.87 N 9.1.

3,5-Dimethoxycarbonyl-4,6-dimethyl-2-(2-nitrophenyl)-pyridin-1-oxid(10)

4.00 g (11.5 mmol) 4⁷ werden in 50 ml Eisessig gelöst, mit 3 ml 30 proz. H₂O₂-Lösung versetzt und 3 h auf 70-80°C erhitzt. Nach Zusatz weiterer 2 ml H₂O₂-Lösung wird der Ansatz noch 19 h bei dieser Temp. gehalten und nach dem Abkühlen auf Eis gegossen. Man verdünnt mit Wasser auf etwa 1 l und extrahiert mit 500 ml Et₂O. Das org. Lösungsmittel wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Ausb. 3.03 g (73%). Fast farblose Kristalle, Schmp. 150°C (EtOH). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1725 cm⁻¹ (C=O), 1525, 1345 (NO₂), 1315 (N-O). - UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 231 nm (4.56), 269 (4.23). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.25 (s, 3H, 4-CH₃), 2.34 (s, 3H, 6-CH₃), 3.50 (s, 3H, 3-COOCH₃), 3.99 (s, 3H, 5-COOCH₃), 7.46 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 6'-H), 7.81 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 4'-H), 7.90 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 5'-H), 8.29 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H). - MS (EI): m/z (%) = 360 (9) [M⁺], 314 (100). - HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t_s = 1.25 min. - C₁₇H₁₆N₂O₇ (360.3) Ber. C 56.7 H 4.48 N 7.8 Gef. C 56.6 H 4.48 N 7.5.

6-Acetoxyethyl-4-methyl-2-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonensäure-dimethylester (11)

2.04 g (5.66 mmol) 10 werden in 50 ml Acetanhydrid gelöst, 2 h auf 100°C erhitzt und nach dem Abkühlen auf Eis gegossen. Nach 12 h extrahiert man mit CHCl₃, neutralisiert die org. Phase mit 8.6 proz. NaHCO₃-Lösung, trocknet mit Na₂SO₄ und destilliert i. Vak. ab. Der Rückstand wird durch CLC an Kieselgel mit THF/Cyclohexan (1+3) gereinigt. Das verbleibende Öl kristallisiert nach 1 h bei 60°C und weiteren 12 h bei Raumtemp. aus. Ausb. 1.45 g (64%). Farblose Kristalle, Schmp. 75°C (n-Hexan/Et₂O). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1735 cm⁻¹ (C=O, OAc), 1720 (C=O, Ester), 1520, 1355 (NO₂). - UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 208 nm (4.52), 265 (sh). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 3.58 (s, 3H, 3-COOCH₃), 3.94 (s, 3H, 5-COOCH₃), 5.17 (s, 2H, CH₂), 7.48 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 6'-H), 7.76 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 4'-H), 7.84 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 5'-H), 8.17 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H). - MS (EI): m/z (%) = 402 (6) [M⁺], 356 (100). - HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t_s = 3.37 min. - C₁₉H₁₈N₂O₈ (402.4) Ber. C 56.7 H 4.51 N 7.0 Gef. C 56.7 H 4.49 N 7.0.

4-Methyl-2-(2-nitrophenyl)-5-oxo-5,7-dihydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester (12)

2.27 g (6.3 mmol) 10 werden in 50 ml Acetanhydrid gelöst, 2 h auf 100°C erhitzt und nach dem Abkühlen auf Eis gegossen. Nach 12 h extrahiert man mit CHCl₃, neutralisiert die org. Phase durch Ausschütteln mit 8.6 proz. NaHCO₃-Lösung, trocknet mit Na₂SO₄ und engt das Lösungsmittel i. Vak. ein. Der Rückstand wird in Et₂O gelöst und mit 25 proz. HCl ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase läßt man 1 d stehen und extrahiert dann mit CHCl₃. Das org. Lösungsmittel wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird erneut in Et₂O gelöst und mit 5 N-NaOH geschüttelt. Die org. Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. abdestilliert und der Rückstand durch CLC and Kieselgel mit THF/Cyclohexan (1+3) gereinigt. Ausb. 0.72 g (35%). Farblose Kristalle, Schmp. 88°C (n-Hexan). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1775 cm⁻¹ (C=O, Lacton), 1730 (C=O, Ester), 1605, 1585 (C=C, C=N), 1530, 1350 (NO₂). - UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 273 nm (3.99). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.70 (s, 3H, CH₃), 3.58 (s, 3H, COOCH₃), 5.43 (s, 2H, CH₂), 7.49 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 6'-H), 7.80 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 4'-H), 7.88 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 5'-H), 8.23 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H). - MS (EI): m/z (%) = 328 (1) [M⁺], 282 (100). - HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t_s = 2.25 min. - C₁₆H₁₂N₂O₆ (328.3) Ber. C 58.5 H 3.68 N 8.5 Gef. C 58.5 H 3.65 N 8.4.

6-Hydroxy-4-methyl-1,3,5,6-tetrahydrobenzo[h]furo[3,4-b]-1,6-naphthyridin-3,5-dion (13)

1.12 g (3.4 mmol) 12 werden mit 15 ml EtOH, 40 ml H₂O und 1.0 g NH₄Cl versetzt. Nach Zugabe von 0.9 g Zinkstaub wird 2 h bei 60°C gerührt, auf Eis gegossen und abgesaugt. Der Niederschlag wird 5 min mit 30 ml konz. HCl gerührt, abgesaugt und mit 250 ml H₂O gewaschen. Ausb. 0.47 g (49%). Hellgelbe Kristalle, Schmp. ab 298°C (Zers., DMSO). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3170 cm⁻¹ (OH), 1765 (C=O, Lacton), 1640 (C=O, Hydroxamsäure), 1610, 1600, 1575 (C=C, C=N). - UV (Dioxan): λ max (lg ϵ) = 243 nm (4.36), 285 (4.41), 357 (3.70). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.26 (s, 3H, CH₃), 5.50 (s, 2H, CH₂), 7.42 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 9-H), 7.75 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 7-H), 7.79 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 8-H), 8.76 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 10-H), 11.50 (s, 1H, OH). - MS (EI): m/z (%) = 282 (100) [M⁺]. - HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t_s = 1.52 min. - C₁₅H₁₀N₂O₄ (282.3) Ber. C 63.8 H 3.57 N 9.9 Gef. C 64.1 H 3.61 N 9.9.

4-Methyl-1,3,5,6-tetrahydrobenzo[h]furo[3,4-b]-1,6-naphthyridin-3,5-dion (14)

0.27 g (1 mmol) 13 werden in 30 ml wasserfreiem CHCl₃ suspendiert, mit 2 ml PCl₃ versetzt und 1 h unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz in 200 ml Eiswasser eingeleitet und mit 5 N-NaOH und 8.6 proz. NaHCO₃-Lösung auf pH 8 eingestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt und nacheinander aus DMSO und DMF umkristallisiert. Ausb. 0.22 g (83%). Fast farblose Kristalle, Schmp. > 360°C (Zers., DMF). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3180 cm⁻¹ (NH), 3130, 3040, 2990, 2920, 2880 (NH, assoz.), 1770 (C=O, Lacton), 1660 (C=O, Lactam), 1610, 1595, 1570 (C=C, C=N). - UV (Dioxan): λ max (lg ϵ) = 240 nm (4.24), 284 (4.33), 348 (3.83). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.23 (s, 3H, CH₃), 5.49 (s, 2H, CH₂), 7.31 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 9-H), 7.38 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 7-H), 7.65 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 8-H), 8.64 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 10-H), 11.91 (s, 1H, NH). - MS (EI): m/z (%) = 266 (100) [M⁺]. - HPLC (MeCN/H₂O, 1+1): t_s = 0.0 min. - C₁₅H₁₀N₂O₃ (266.3) Ber. C 67.7 H 3.79 N 10.5 Gef. C 67.0 H 3.95 N 10.65.

Literatur

- 1 Aus der Dissertation E. Schmidt, TU Braunschweig 1990.
- 2 Bayer AG, Belg. Pat. 893.984 (31.1.1983); C.A. 98, 215488 (1983).
- 3 Fujisawa Pharmaceutical Co. (Erf. Y. Satu), U.S. Pat. 4.284.634 (18.9.1981); C.A. 96, 6590 (1982).
- 4 Bayer AG (Erf. K. Görlitzer, U. Bartke, S. Goldmann, M. Schramm, G. Thomas und R. Gross) Ger. Offen. 3.343.658 (13.6.1985); C.A. 103, 215270u (1985).
- 5 C.N. O'Callaghan, J. Chem. Research (M), 1986, 2901.
- 6 S.D. Young, Synthesis 1984, 617.
- 7 K. Görlitzer und Ch. Heinrici, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 477 (1988).
- 8 J. Ludvik, J. Volke und F. Pragst, J. Electroanal. Chem. 215, 179 (1986).
- 9 J. Ludvik, J. Volke und J. Klima, Electrochim. Acta 32, 1063 (1987).
- 10 J.A. Berson und E. Brown, J. Am. Chem. Soc. 77, 447 (1955).
- 11 K. Thoma und R. Klimek, Dtsch. Apoth. Ztg. 120, 1967 (1980).
- 12 K. Görlitzer, U. Bartke, D. Buss und W. Düwel, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 527 (1986).
- 13 E. Ochiai, J. Org. Chem. 18, 534 (1953).
- 14 V. Boekelheide und W.J. Linn, J. Am. Chem. Soc. 76, 1286 (1954).
- 15 O.H. Bullitt jr. und J.T. Maynard, J. Am. Chem. Soc. 76, 1370 (1954).
- 16 J.A. Berson und T. Cohen, J. Am. Chem. Soc. 77, 1281 (1955).
- 17 K. Görlitzer und D. Buss, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 97 (1985).
- 18 K. Görlitzer und E. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 101 (1991). [Ph782]