

- 8 W. Hanefeld und E. Bercin, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 60 (1985).
- 9 K. A. Jørgensen, A.-B. A. G. Ghattas und S.-O. Lawesson, Tetrahedron 38, 1163 (1982).
- 10 P. O. Tchir und R. D. Spratley, Can. J. Chem. 53, 2318 (1975).
- 11 Hollemann-Wiberg, Lehrbuch der Anorganischen Chemie, 81.-90. Aufl., S. 412, Walter de Gruyter, Berlin-New York 1976.
- 12 A. G. M. Barrett, D. H. R. Barton und R. Colle, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1980, 665.
- 13 E. Fujita et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1981, 914.
- 14 A. D. Clark und P. Sykes, J. Chem. Soc. C 1971, 103.
- 15 H. Biltz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 1792 (1909).
- 16 C. W. Whitehead und J. J. Traversa, J. Am. Chem. Soc. 78, 5294 (1956).
- 17 C. J. Pouchert und I. R. Cambell, The Aldrich Library of NMR Spectra, Vol. V, S. 151 ff., Aldrich Chemical Comp., Milwaukee, USA 1974.
- 18 W. Hanefeld und E. Bercin, Liebigs Ann. Chem. 1985, 58.
- 19 T. L. Gresham, J. E. Jansen und f. W. Shaver, J. Am. Chem. Soc. 70, 1001 (1948).
- 20 W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 476 (1974).
- 21 W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 161 (1976).
- 22 W. Hanefeld, G. Glaeske und P. Schulze-Weisschu, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 587 (1981).

[Ph 85]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 527-530 (1986)

Unabhängige Darstellung und Hydrolyse des Nifedipin-Nebenmetaboliten**

Klaus Görlitzer*, Ulrich Bartke¹⁾, Dietrich Buß²⁾ und Wolfgang Düwel³⁾

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 14. Mai 1985

Die Hydrolyse der Titelsubstanz, die durch *Boekelheide*-Umlagerung des *N*-Oxids **1b** zugänglich ist, wird untersucht.

Independent Synthesis and Hydrolysis of the Side Metabolite from Nifedipine

The hydrolysis of the title compound, obtained by *Boekelheide* rearrangement of the *N*-oxide **1b**, is investigated.

** Vorgetragen anlässlich der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Düsseldorf, 27.9.1984.

1972 berichteten *Medenwald et al.*⁴⁾ über die Biotransformation des Calciumantagonisten Nifedipin. Danach soll als Hauptmetabolit die 2-Hydroxymethylpyridin-3-carbonsäure **4** gebildet werden, die mit dem γ -Lacton **3** in einem pH-abhängigen Gleichgewicht steht. 1980 fanden jedoch japanische Forscher, daß 5-Carbomethoxy-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure⁵⁾ als Haupt- und das Lacton **3** als Neben-Metabolit anzusehen sind.

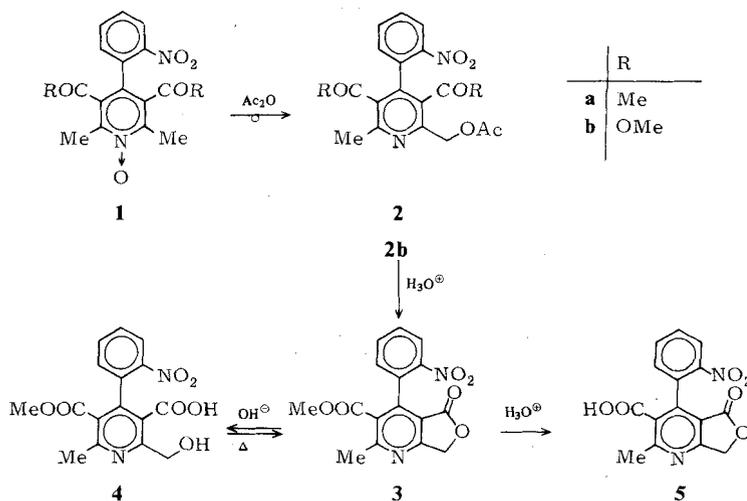
Zur Synthese von **3** haben wir unabhängig von anderen Darstellungsmethoden^{5,6)} das Pyridin-*N*-oxid **1b**^{2,7)} der *Boekelheide*-Umlagerung⁸⁾ unterworfen. Erhitzen in Acetanhydrid führte zum 2-Acetoxyethyl-Derivat **2b**. In gleicher Weise ist, ausgehend von **1a**⁹⁾, auch das Keton **2a** zugänglich. Säurekatalysierte Umesterung von **2b** ergab das γ -Lacton **3**.

Erhitzt man **3** mit methanol. Kalilauge, so öffnet sich der Lacton-Ring und die ursprünglich als Hauptmetabolit angesehene Carbonsäure **4** läßt sich in reiner Form isolieren. Erst in höher siedenden Lösungsmitteln oder beim Schmelzen tritt wieder Ringschluß zu **3** ein. Andererseits gelingt die selektive Verseifung der Ester-Gruppe in **3** zu **5** mit 50proz. H₂SO₄.

Tab. 1: Spektroskopische Daten der Pyridine **2-5**

	250-MHz- ¹ H-NMR (CDCl ₃); δ (ppm)	IR (KBr); ν (cm ⁻¹)
2a	2.07 (s, 3H, Ac), 2.09 (s, 3H, Ac), 2.11 (s, 3H, Ac), 2.57 (s, 3H, CH ₃), 5.23 und 5.25 (d,d, 1H, 1H, CH ₂ , J = 13), 7.28 (dd, H-6', J = 7, J = 2), 7.67 (m, H-4', H-5'), 8.17 (dd, H-3', J = 7, J = 2)	1350, 1535 (NO ₂), 1610 (C=C, C=N), 1690 (CO, Ac), 1745 (Co, OAc)
2b	2.11 (s, 3H, Ac), 2.67 (s, 3H, CH ₃), 3.51 (s, 3H, OCH ₃), 3.53 (s, 3H, OCH ₃), 5.37 und 5.38 (d, d, 1H, 1H, CH ₂ , J = 13), 7.22 (dd, H-6', J = 7, J = 2), 7.63 (m, H-4', H-5'), 8.22 (dd, H-3', J = 8, J = 2)	1350, 1530 (NO ₂), 1615 (C=C, C=N), 1725 (CO, Ester), 1745 (CO, OAc)
3*	2.72 (s, 3H, CH ₃), 3.51 (s, 3H, OCH ₃), 5.44 und 5.58 (d,d, 1H, 1H, CH ₂ , J = 16.5), 7.40 (dd, H-6, J = 7.5, J = 1.5), 7.81 (dt, H-4, J = 8, J = 7.5, J = 1.5), 7.90 (dt, H-5, J = 7.5, J = 1.3), 8.34 (dd, H-3, J = 8, J = 1.3)	1345, 1525 (NO ₂), 1728 (CO, Ester), 1760 (CO, Lacton)
4*	2.56 (s, 3H, CH ₃), 3.44 (s, 3H, OCH ₃), 4.66 und 4.73 (d,d, 1H, 1H, CH ₂ , J = 13.8), 5.5 (s, 1H, OH, br.), 7.28 (dd, H-6, J = 7.4, J = 1.5), 7.71 (dt, H-4, J = 8, J = 7.5, J = 1.5), 7.80 (dt, H-5, J = 7.5, J = 7.4, J = 1.3), 8.26 (dd, H-3, J = 8, J = 1.3), 13.07 (s, 1H, OH)	1350, 1530 (NO ₂), 1725–1750 (CO), 2500–3100 (OH)
5*	2.73 (s, 3H, CH ₃), 5.42 und 5.55 (d,d, 1H, 1H, CH ₂ , J = 16.3), 7.44 (dd, H-6, J = 7.5, J = 1.5), 7.79 (dt, H-4, J = 8.1, J = 7.5, J = 1.5), 7.89 (dt, H-5, J = 7.5, J = 1.2), 8.32 (dd, H-3, J = 8.1, J = 1.2)	1350, 1525 (NO ₂), 1720 (COOH), 1760 (CO, Lacton), 2400–3000 (OH)

* Die Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums erfolgte in [D₆]DMSO.



Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Boekelheide-Umlagerung von Pyridin-N-oxiden (AAV 1)

1 mmol **1** wird mit 10 ml Acetanhydrid: **A** 1 h bei 100°; **B** 2 d bei Raumtemp. gerührt und auf Eis gegossen. Man schüttelt mit CHCl_3 aus, wäscht neutral, trocknet über Na_2SO_4 und reinigt sc an Kieselgel 60 ($\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ (9 + 1)).

2-Acetoxymethyl-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (**2b**)

Das aus **1b** ^{2,7)} nach AAV 1, **A** erhaltene Öl kristallisierte nach einigen d durch. Fast farblose Kristalle, Schmp. 91°. Ausb.: 21 % d. Th. – $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_8$ (402.4) Ber. C 56.7 H 4.51 N 7.0 Gef. C 56.5 H 4.43 N 7.0 Mol.-Masse 402 (ms).

3,5-Diacetyl-2-acetoxymethyl-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin (**2a**)

Aus **1a** ⁹⁾ nach AAV 1, **B**. Farblose Kristalle, Schmp. 98–100° (Ligroin), Ausb.: 21 % d. Th. – $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (370.4) Ber. C 61.6 H 4.90 N 7.6 Gef. C 61.4 H 4.93 N 7.5 Mol.-Masse 370 (ms).

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

Das Rohprodukt von **2b** wird in Et_2O gelöst und mit 25proz. HCl extrahiert. Nach 1 d wird die wäßrige Phase mit 5 N-NaOH neutralisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 174–175° (Et_2O) (Lit. ⁵⁾: 173–174°). Ausb.: 26 % d. Th.

2-Hydroxymethyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure (**4**)

Zu einer Suspension von 6 mmol **3** und 20 ml MeOH werden unter Rühren 6 mmol KOH (als 10proz. methanol. Lösung) zugetropft und 1 h rückfließend erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird das rotbraune Öl mit 20 ml H_2O gerührt, vom ungelösten Edukt abfiltriert, mit 10proz. HCl auf pH 3–4 eingestellt und mit Et_2O extrahiert. Der feste Rückstand der Et_2O -Phase wird mit wenig MeOH

gewaschen. Feine gelbliche Kristalle, Doppel-Schmp. 147–148°; 177–178° (= **3**). Ausb.: 56 % d. Th. $C_{16}H_{14}N_2O_7$ (346.3) Ber. C 55.5 H 4.07 N 8.1 Gef. C 55.5 H 4.04 N 8.0 Mol.-Masse 328 ($M^+ - H_2O$) (ms).

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

3 mmol **3** werden mit 20 ml 50proz. H_2SO_4 20 h bei 100° gerührt. Die klare, braune Lösung wird mit H_2O verdünnt, mit KOH auf pH ~ 3 gebracht und mit Et_2O extrahiert. Der Rückstand der organischen Phase wird mit wenig MeOH angerieben. Feine gelbliche Nadeln, Schmp. 236–240° (Zers.). Ausb.: 62 % d. Th. – $C_{15}H_{10}N_2O_6$ (314.3) Ber. C 57.3 H 3.21 N 8.9 Gef. C 57.3 H 3.39 N 8.6 Mol.-Masse 314 (FAB-ms).

Literatur

- 1 Aus der Dissertation *U. Bartke*, FU Berlin 1983.
- 2 Aus der Dissertation *D. Buß*, FU Berlin 1981.
- 3 Aus der geplanten Dissertation *W. Düwel*, FU Berlin.
- 4 H. Medenwald, K. Schloßmann und C. Wünsche, *Arzneim. Forsch.* 22, 53 (1972).
- 5 S. Kondo, A. Kuchiki, K. Yamamoto, K. Akimoto, K. Takahashi, N. Awata und I. Sugimoto, *Chem. Pharm. Bull.* 28, 1 (1980).
- 6 S. D. Young, *Synthesis* 1984, 617.
- 7 F. Eiden und K. Braatz-Greeske, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 123, 2003 (1983).
- 8a V. Boekelheide und W. J. Linn, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1286 (1954).
- 8b O. H. Bullitt jr. und J. T. Maynard, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1370 (1954).
- 8c J. A. Berson und T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1281 (1955).
- 9 K. Görlitzer und D. Buß, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 317, 1029 (1984).

[Ph 86]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 530–537 (1986)

Zur Synthese potentieller 5-Lipoxygenasehemmstoffe, 1. Mitt.

Gerd Folkers* und Hermann J. Roth

Pharmazeutisches Institut der Universität, Auf der Morgenstelle 8, D-7400 Tübingen
Eingegangen am 14. Mai 1985

Enaminocyanopyrrole mit speziellen Substituenten an N-1 erweisen sich im Enzymtest als Inhibitoren der 5-Lipoxygenase. Voluminöse Substitution in 2'-Stellung an einem aromatischen Rest scheint eine Wirkungssteigerung auszulösen. Als Modellverbindung wird das 2',4'-Dinitroderivat synthetisiert und ein neuer Syntheseweg für Enaminocyanopyrrole mit sterisch anspruchsvollen Substituenten entwickelt.