

- 12 J. A. Berson und E. Brown, J. Am. Chem. Soc. 77, 447 (1955).  
13 K. Schloßmann, Arzneim. Forsch. 22, 60 (1972).  
14a Dissertation R. Klimek, Frankfurt/Main, 1978; b K. Thoma und R. Klimek, Dtsch. Apoth. Ztg. 120, 1967 (1980).  
15 S. Ebel, H. Schütz und A. Hornitschek, Arzneim. Forsch. 28, 2188 (1978).  
16 A. Claus und J. Steinitz, Justus Liebigs Ann. Chem. 282, 107 (1894).  
17 A. P. Phillips, J. Am. Chem. Soc. 71, 4003 (1949).  
18 R. Schiff und J. Puliti, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 16, 1607 (1883).

[Ph 372]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 949-954 (1981)

## Untersuchungen an 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen, 19. Mitt.<sup>1)</sup>

### 1,4-Dihydropyridine und 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine, II. Zur Reaktion mit salpetriger Säure

Klaus Görlitzer<sup>\*)</sup> und Dietrich Buß<sup>2)</sup>

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2/4, 1000 Berlin 33  
Eingegangen am 3. Februar 1981

---

Bei der Behandlung der 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine **2** und **3** mit salpetriger Säure entstehen unter Ringaufspaltung die Nitrosamine **5** und **6**. Aus **2a/3a** und **2b/3b** werden auch die 1,3-Bisnitrosotetrahydropyrimidine **7** isoliert.

#### 1,3-Dicarbonyl Compounds, XIX: 1,4-Dihydropyridines and 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidines II; Reactions with Nitrous Acid

On treatment of the 1,2,3,4-tetrahydropyrimidines **2** and **3** with nitrous acid, ring opening yields the nitrosamines **5** and **6**. From **2a/3a** and **2b/3b** also the 1,3-dinitrosotetrahydropyrimidines **7** are formed and can be isolated.

---

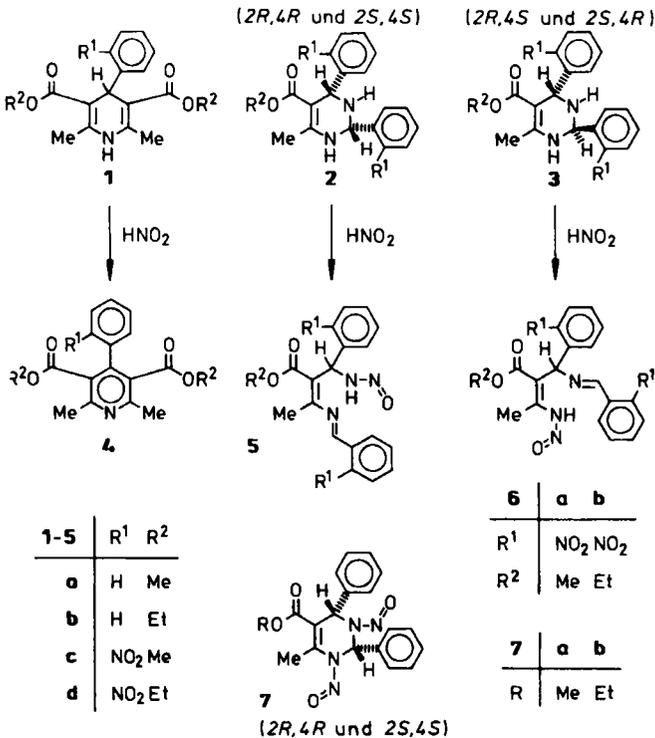
Durch *Hantzsch*-Synthese erhält man ausgehend von 2-Nitrobenzaldehyd, Acetessigsäuremethyl-ester und Ammoniak des Coronatherapeuticum 3,5-Dimethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin (**1c**)<sup>3,4)</sup>, Nifedipin (Adalat®). Variation der Reaktionsbedingungen führt neben Nifedipin zu den 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidinen **2c** und **3c**, die zum Hauptprodukt werden können<sup>1)</sup>. Da **2c** und **3c** das pharmakophore Strukturelement von Nifedipin enthalten, erscheint deren Prüfung auf Wirksamkeit besonders interessant.

Die pharmakologische Prüfung der 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine **2c** und **3c** wird jedoch dann sinnlos, wenn die Gefahr der Bildung möglicherweise carcinogener N-Nitrosamine besteht, wie dies im vorliegenden Falle zu befürchten ist.

+ Vorgetragen anlässlich der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Regensburg, 25. 9. 1980.

*Lepetit*<sup>5)</sup> untersuchte bereits 1887 das Verhalten einer Verbindung, der er fälschlicherweise die Summenformel  $C_{19}H_{20}N_4O_5$  zuschrieb und die von uns als Gemisch der Diastereomere **2d** und **3d**<sup>1)</sup> erkannt wurde, gegenüber salpetriger Säure. Das Reaktionsprodukt wird als farblose Substanz gleicher Zusammensetzung beschrieben, Aussagen zur Konstitution fehlen auch hier. Wir erhielten beim Nacharbeiten, ausgehend von reinem **2d** bzw. **3d** zwei Isomere der Summenformel  $C_{20}H_{19}N_5O_7$ , die die für Nitroso-Gruppen charakteristische *Liebermann-Reaktion*<sup>6)</sup> geben. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (s. Tab. 1) sprechen im Falle von **2d** für eine Aufspaltung des Tetrahydropyrimidin-Rings zwischen N-3 und C-2 unter N-3-Nitrosierung zu **5d**, während aus **3d** durch Fragmentierung zwischen N-1 und C-2 das Nitrosamin **6b** gebildet wird. Analog erhielten wir aus **2c** bzw. **3c** die Nitroso-Verbindungen **5c** und **6a**. *Dreiding-Modelle* zeigen, daß bei **2** ein elektrophiler Angriff an N-3, bei **3** infolge sterischer Hinderung hingegen an N-1 bevorzugt ist. Dehydrierungsprodukte der Aminale **2/3** konnten unter den angewandten milden Bedingungen nicht nachgewiesen werden. Stärkere Säuren bedingen dagegen eine Zersetzung der Tetrahydropyrimidine unter Bildung des aromatischen Aldehyds, der 1,3-Dicarbonyl-Verbindung und Ammoniumsalz.

Aus **2b/3b** konnten unter gleichen Reaktionsbedingungen durch fraktionierte Kristallisation **5b** und das 1,3-Dinitroso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin **7b** isoliert werden. Ausgehend von **2a/3a** wurde nur ein Produkt. **7a**, erhalten.



Die 1,4-Dihydropyridine **1** reagieren mit salpetriger Säure ausschließlich unter Dehydrierung zu den Pyridinen **4**. Die Untersuchungen der Reaktionsansätze zeigen gegenüber den Referenzsubstanzen **1**<sup>1)</sup> und **4** keine weiteren Produkte. **4b** wurde bereits 1883<sup>7)</sup> auf diesem Wege präparativ hergestellt.

Tab. 1: Spektroskopische Daten der Verbindungen **4** bis **7**

	<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO); δ (ppm)	IR (KBr); ν̄ (cm <sup>-1</sup> )	UV (MeOH); λ <sub>max</sub> : nm (log ε)
<b>4a</b> <sup>§</sup>	2.60 (s, 6H, C-CH <sub>3</sub> ), 3.53 (s, 6H, O-CH <sub>3</sub> ), 7.2–7.5 (m, 5H, aromat.)	1555 (C=C), 1730 (CO)	204 (4.44), 260 <sup>§</sup> (3.75)
<b>4b</b> <sup>§</sup>	0.91 (t, 6H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J = 7), 2.60 (s, 6H, C-CH <sub>3</sub> ), 4.00 (q, 4H, CH <sub>2</sub> , J = 7), 7.32 (s, 5H, aromat.)	1550 (C=C), 1710, 1725 (CO)	203 (4.48), 260 <sup>§</sup> (3.76)
<b>4c</b> <sup>§</sup>	2.64 (s, 6H, C-CH <sub>3</sub> ), 3.49 (s, 6H, O-CH <sub>3</sub> ), 7.1–7.3 (m, 1H, aromat.), 7.4–7.8 (m, 2H, aromat.), 8.1–8.3 (m, 1H, aromat.)	1345, 1520 (NO <sub>2</sub> ), 1560 (C=C), 1725 (CO)	205 (4.59), 260 (3.95)
<b>4d</b> <sup>§</sup>	0.94 (t, 6H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J = 7), 2.67 (s, 6H, C-CH <sub>3</sub> ), 3.99 (q, 4H, CH <sub>2</sub> , J = 7), 7.1–7.3 (m, 1H, aromat.), 7.5–7.7 (m, 2H, aromat.), 8.1–8.4 (m, 1H, aromat.)	1345, 1525 (NO <sub>2</sub> ), 1560 (C=C), 1720 (CO)	206 (4.56), 263 (3.93)
<b>5b</b>	0.85/0.96 (t,t, 3H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J = 7), 2.49 (s, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3.83/3.94 (q, q, 2H, CH <sub>2</sub> , J = 7), 6.8–7.2 (m, 12H, 10H aromat. und 1H -CH und 1H = CH), 7.88/8.25 (d, d, 1H, NH, J = 5)	1065 (N-N), 1420 (NO), 1600 (C=C), 1680 (CO), 3300, 3410 (NH)	202 (4.31), 276 (4.25)
<b>5c</b>	2.46/2.48 (s, s, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3.34/3.37 (s, s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6.7–7.7 (m, 9.5H, 8H aromat. und 0.5H -CH und 1H =CH), 7.75 (d, 0.5H, -CH, J = 5), 7.95/8.37 (d, d, 1H, NH, J = 5)	1030 (N-N), 1435 (NO), 1350, 1525 (NO <sub>2</sub> ), 1600 (C=C), 1640 (CO), 3310 (NH)	204 (4.51), 261 (4.30)
<b>5d</b>	0.86 (t, 3H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J = 7), 2.48/2.50 (s, s, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3.88 (q, 2H, CH <sub>2</sub> , J = 7), 6.7–7.8 (m, 9.5H, 8H aromat. und 0.5H -CH und 1H =CH), 7.77 (d, 0.5H, -CH, J = 5), 7.96/8.39 (d, d, 1H, NH, J = 5)	1030 (N-N), 1445 (NO), 1350, 1530 (NO <sub>2</sub> ), 1590 (C=C), 1630 (CO), 3300 (NH)	203 (4.43), 265 (4.32)

Tab. 1: (Fortsetzung)

	<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO); δ (ppm)	IR (KBr); ν̄ (cm <sup>-1</sup> )	UV (MeOH); λ <sub>max</sub> : nm (log ε)
6a	2.45 (s, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3.46 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6.66 (s, 1H, -CH), 7.39 (s, 1H, =CH), 7.3–8.2 (m, 8H, arom.), 8.17 (s, 1H, NH)	1065 (N-N), 1435 (NO), 1345, 1530 (NO <sub>2</sub> ), 1600 (C=C), 1660 (CO), 3380 (NH)	203 (4.51), 267 (4.32)
6b	0.95 (t, 3H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J = 7), 2.44 (s, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3.91 (q, 2H, CH <sub>2</sub> , J = 7), 6.68 (s, 1H, -CH), 7.35 (s, 1H, =CH), 7.6–8.0 (m, 8H, arom.), 8.10 (s, 1H, NH)	1090 (N-N), 1435 (NO), 1345, 1530 (NO <sub>2</sub> ), 1600 (C=C), 1700 (CO), 3360 (NH)	203 (4.49), 268 (4.34)
7a	3.02/3.05 (s, s, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3.55/3.62 (s, s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6.3–7.2 (m, 11H, 10H arom. und 1H H-4), 8.26 (s, 1H, H-2)	1055, 1070 (N-N), 1445, 1475 (NO), 1615 (C=C), 1715 (CO)	203 (4.32), 289 (3.91)
7b	0.86/0.93 (t, t, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J = 7), 3.01/3.04 (s, s, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 4.02/4.12 (q, q, 2H, CH <sub>2</sub> , J = 7) 6.3–7.2 (m, 11H, 10H arom. und 1H H-4), 8.27 (s, 1H, H-2)	1070, 1080 (N-N), 1450, 1475 (NO), 1645 (C=C), 1710 (CO)	202 (4.38), 291 (3.93)

§ Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum wurde in CDCl<sub>3</sub> aufgenommen. s. Schulter

## Experimenteller Teil

### Allgemeine Angaben<sup>1)</sup>

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung der Verbindungen 1 bis 3 mit salpetriger Säure

**A.** 1 mmol **1**, suspendiert in 30 ml EtOH, wird tropfenweise mit einer frisch hergestellten Lösung von 10 mmol NaNO<sub>2</sub> in 10 ml Wasser und 3.5 ml 10proz. HCl versetzt. Man rührt 3 h bei Raumtemp., gießt auf Eis und saugt von unumgesetztem **1** ab. Das Filtrat wird mit verd. NaOH auf pH 7 eingestellt und abgesaugt.

**B.** 1 mmol **2** oder **3** wird wie bei **A** beschrieben umgesetzt. Nach Gießen auf Eis wird abgesaugt und fraktioniert kristallisiert.

Substanz Summenformel (Mol.-Masse Ber.) M <sup>+</sup> (ms) Gef.	Eigenschaften Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. <sup>o</sup> (Lösungsmittel)	Ber.; Gef. C H N
<b>4a</b> C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> (299.3) 299	farblose Kristalle (89)	133 <sup>a)</sup> (EtOH/H <sub>2</sub> O)	
<b>4b</b> C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> (327.4) 327	farblose Kristalle (16.2)	62 <sup>b)</sup> (EtOH)	
<b>4c</b> C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (344.3) 344	farblose Kristalle (28.7)	105 <sup>c)</sup> (EtOH/H <sub>2</sub> O)	
<b>4d</b> C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (372.4) 372	farblose Kristalle (24.2)	89 <sup>d)</sup> (EtOH/H <sub>2</sub> O)	
<b>5b</b> C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (351.4) 351	rötliche Nadeln (7.3)	139 (EtOH/H <sub>2</sub> O)	68.4; 67.7 6.02; 5.95 12.0; 12.0
<b>5c</b> C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> (427.4) 427	fast farblose Kristalle (81.7)	217 (EtOH)	53.4; 53.2 4.01; 3.91 16.4; 16.1
<b>5d</b> C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> (441.4) 441	fast farblose Nadeln (72.5)	209 (EtOH)	54.4; 54.3 4.34; 4.21 15.9; 15.8
<b>6c</b> C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> (427.4) 427	gelbliche Nadeln (33)	208–210 (EtOH/H <sub>2</sub> O)	53.4; 53.2 4.01; 3.92 16.4; 16.2
<b>6d</b> C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> (441.4) 441	farblose Nadeln (72)	206 (EtOH/H <sub>2</sub> O)	54.4; 54.3 4.34; 4.15 15.9; 15.7

Substanz Summenformel (Mol.-Masse Ber.) M <sup>r</sup> (ms) Gef.	Eigenschaften Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. <sup>o</sup> (Lösungsmittel)	Ber.; Gef. C H N
<b>7a</b> C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (366.4) 366	goldgelbe Nadeln (35.2)	116–120 (EtOH)	62.3; 62.2 4.95; 4.80 15.3; 15.1
<b>7b</b> C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (380.4) 380	gelbliche Nadeln (9.2)	98 (EtOH)	63.2; 62.7 5.30; 5.12 14.7; 14.6

a Lit.<sup>8)</sup>: Schmp. 139–140°; b Lit.<sup>7)</sup>: Schmp. 66–67°; c Lit.<sup>9)</sup>: Schmp. 106°; d Lit.<sup>10)</sup>: Schmp. 92.5–93.5°.

#### Literatur

18. Mitt.: K. Görlitzer und D. Buß, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 938 (1981).
- Aus der geplanten Dissertation *Dietrich Buß*, FU Berlin.
- F. Bossert und W. Vater, Naturwissenschaften 58, 578 (1971).
- W. Vater, G. Kroneberg, F. Hoffmeister, H. Kaller, K. Meng, A. Oberdorf, W. Puls, K. Schloßmann und K. Stoepel, Arzneim. Forsch. 22, 1 (1972).
- R. Lepetit, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 1338 (1887).
- C. Liebermann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 7, 247 (1874).
- R. Schiff und J. Puliti, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 16, 1607 (1883).
- L. Kirchner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 25, 2786 (1892).
- S. Ebel, H. Schütz und A. Hornitschek, Arzneim. Forsch. 28, 2188 (1978).
- V. A. Petrow, J. Chem. Soc. 1946, 888.

[Ph 373]