

## Sila-Pharmaka, 16. Mitt. [1]

## Sila-Analoga von Nifedipin-ähnlichen

## 4-Aryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-dialkylestern, I

Sila-Drugs, 16<sup>th</sup> Communication [1]

Sila-Analogues of Nifedipine-Like

Dialkyl 4-Aryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates, I

R. Tacke\*, A. Bentlage

Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,  
Pockelsstraße 4, D-3300 Braunschweig

R. Towart, H. Meyer, F. Bossert, W. Vater und K. Stoepel

Pharma-Forschungszentrum der Bayer AG, Postach 101709, D-5600 Wuppertal-Elberfeld

Z. Naturforsch. **35b**, 494–501 (1980); eingegangen am 20. August 1979

Sila-analogues of Nifedipine Derivatives, Syntheses, Pharmacological Activity

The nifedipine-like 1,4-dihydropyridines **10a** and **11a** as well as their sila-analogues **10b**, **10c**, and **11b** were synthesized for the first time. **10a**, **10b**, **10c**, **11a**, **11b**, and their precursors **8a**, **8b**, **9a**, and **9b** were characterized by their physical and chemical properties, and their structures confirmed by analyses, <sup>1</sup>H NMR and mass spectroscopy. The antispasmodic, vasodilating, and antihypertensive properties of **10a**, **10b**, **10c**, **11a**, and **11b** were compared.

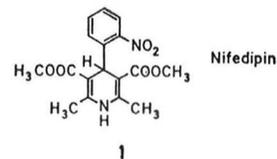
## 1. Einführung

Die Darstellung von 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureestern durch Umsetzung von Aldehyden,  $\beta$ -Ketocarbonsäureestern und Ammoniak wurde bereits im Jahre 1882 von Hantzsch [2] beschrieben. Die 1,4-Dihydropyridin-Derivate stellen stabile Zwischenprodukte der nach ihm benannten Pyridin-synthese dar.

Erst in den letzten Jahren wurde durch die Arbeiten von Bossert *et al.* [3, 4], Loev *et al.* [5, 6] und Takenaka *et al.* [7] gezeigt, daß 4-Aryl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureester interessante pharmakologische Wirkungen besitzen. Die Verbindungen hemmen u. a. die Kontraktilität der glatten Gefäßmuskulatur, ein Effekt, der sich in einer Vasodilatation an bestimmten arteriellen Gefäßen äußert. Durch Erweiterung der Coronargefäße zum Beispiel wird der Coronardurchfluß und damit die prozentuale Sauerstoffsättigung im venösen Coronarsinus erhöht. Die Dilatation der peripheren Gefäße kann eine Senkung des Blutdrucks zur Folge haben.

Unter einer großen Zahl von Verbindungen mit z. T. verschiedenartigen Effekten erwies sich der

2,6-Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (Nifedipin (**1**)) in Tierexperimenten als besonders wirksam [8]. Die Verbindung ist ein Vasodilatator, der gleichzeitig den Sauerstoffbedarf des schlagenden Warmblüterherzens herabsetzt. Die cardiovascularen Wirkungen des Nifedipins haben sich als besonders günstig für die Therapie ischämischer Herzerkrankungen, wie z. B. Angina pectoris, erwiesen; seit einigen Jahren befindet sich das Pharmakon in mehreren Ländern auf dem Markt.

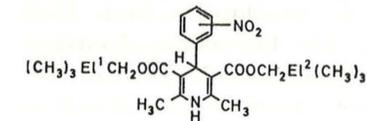


Bei der pharmakologischen Untersuchung einer großen Zahl anderer 4-Aryl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureester zeigte sich, daß die Esterfunktionen in 3,5-Stellung einen wesentlichen Einfluß auf die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Qualitäten ausüben [4].

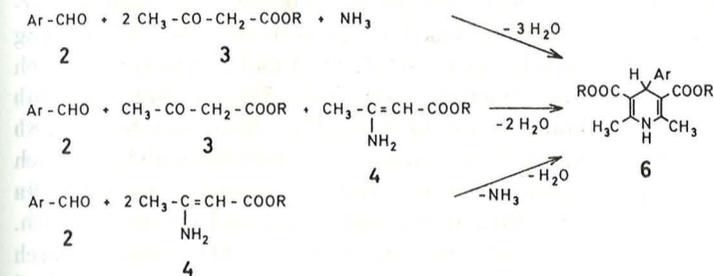
Im Rahmen unserer ausgedehnten Untersuchungen über Sila-Pharmaka [1, 8–15] haben wir uns daher mit der Synthese und pharmakologisch-toxi-

kologischen Untersuchung von Nifedipin-ähnlichen 1,4-Dihydropyridinen beschäftigt, in denen C-Atome in den 3,5-Esterfunktionen durch Silicium-Atome ersetzt wurden. Es interessierte die Frage, ob die durch eine Sila-Substitution hervorgerufenen Veränderungen an den Molekülen, wie z. B. die vergrößerte Raumerfüllung der Esterreste (bedingt durch den größeren kovalenten Radius des Siliciums) oder veränderte Polaritäten von Bindungen in den Estergruppen (hervorgerufen durch den elektropositiveren Charakter des Siliciums), Einfluß auf die biologische Wirksamkeit nehmen würden.

Die vorliegende Arbeit ist die erste einer Serie von Publikationen, die sich mit der Synthese und biologischen Testung Silicium-haltiger Nifedipin-Derivate und deren Kohlenstoff-Analoga beschäftigen. Im folgenden wird über die Darstellung und Eigenschaften der Verbindungen **10a** und **11a** sowie deren Sila-Analoga **10b** und **10c** bzw. **11b** berichtet.

**10a**: El<sup>1</sup> = El<sup>2</sup> = C, 3-NO<sub>2</sub>,**10b**: El<sup>1</sup> = El<sup>2</sup> = Si, 3-NO<sub>2</sub>,**10c**: El<sup>1</sup> = C, El<sup>2</sup> = Si, 3-NO<sub>2</sub>,**11a**: El<sup>1</sup> = El<sup>2</sup> = C, 2-NO<sub>2</sub>,**11b**: El<sup>1</sup> = El<sup>2</sup> = Si, 2-NO<sub>2</sub>.2. Darstellung der Nifedipin-Derivate **10a** und **11a** sowie deren Sila-Analoga **10b**, **10c** und **11b**

Die Darstellung von 2,6-Dimethyl-4-aryl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureestern des Typs **6** läßt sich in Anlehnung an die klassische Hantzsch-Synthese gemäß Schema 1 durch Umsetzung von Aldehyden **2** mit der doppelt molaren Menge eines Acetessigsäureesters **3** und 1 mol Ammoniak reali-

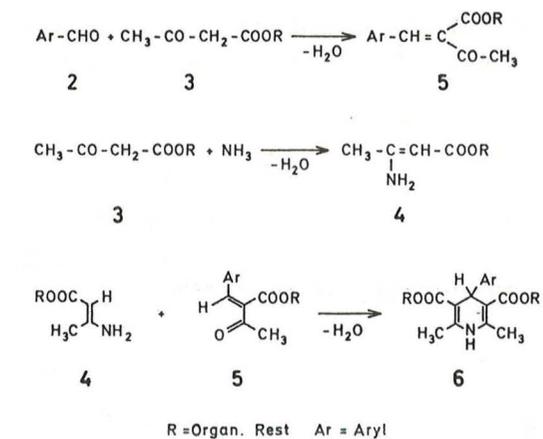
Ar = Aryl  
R = Organ Rest

Schema 1. Varianten der Hantzsch-Synthese zur Darstellung von 2,6-Dimethyl-4-aryl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureestern (**6**).

sieren. Varianten dieses Verfahrens bestehen in der Umsetzung von Aldehyden **2** mit äquimolaren Mengen eines Acetessigsäureesters **3** und  $\beta$ -Aminocrotonsäureesters **4** oder aber in der Reaktion von Aldehyden **2** mit der doppelt molaren Menge eines  $\beta$ -Aminocrotonsäureesters **4** (vgl. Schema 1).

Die Hantzsch-Synthese läßt sich auf eine einfache Reaktionsfolge zurückführen (vgl. Schema 2). Die Primärreaktionen sind die Knoevenagel-Kondensation des Aldehyds **2** und der  $\beta$ -Dicarbonylverbindung **3** zum Aralkyldenacetessigsäureester **5** sowie die Bildung des  $\beta$ -Aminocrotonsäureesters **4**. Hieran schließt sich eine Michael-Addition der beiden Komponenten **4** und **5** sowie der Ringschluß zum 1,4-Dihydropyridin-Gerüst **6** an.

Das intermediäre Auftreten des Knoevenagel-Kondensats **5** ermöglicht die Synthese von Verbindungen



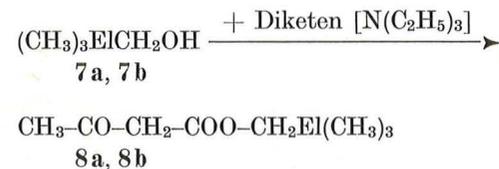
R = Organ. Rest Ar = Aryl

Schema 2. Reaktionsablauf in der Hantzsch-Synthese zur Darstellung von 2,6-Dimethyl-4-aryl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureestern (**6**).

\* Sonderdruckanforderungen an Dr. R. Tacke.  
0340-5087/80/0400-0494/\$ 01.00/0

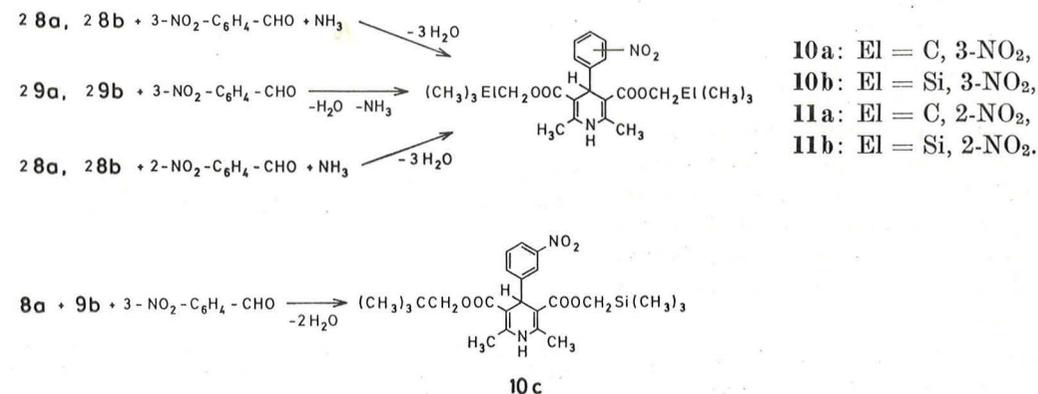
dungen des Typs 6, die verschiedene Reste R in 3.5-Position besitzen. Zur Darstellung derartiger unsymmetrischer 1.4-Dihydropyridin-Derivate lassen sich Aralkyldenacetessigsäureester 5 mit andersartig R-substituierten  $\beta$ -Aminocrotonsäureestern 4 umsetzen [16]. Da jedoch die Reaktivität der meisten Aldehyde gegenüber Verbindungen des Typs 3 und 4 deutlich verschieden ist, ist es in den meisten Fällen nicht notwendig, das Knoevenagel-Kondensat 5 isoliert einzusetzen [17]. Unter diesem Gesichtspunkt wird verständlich, warum die Umsetzung von Aldehyden 2 mit äquimolaren Mengen unterschiedlich R-substituierter Acetessigsäureester 3 und  $\beta$ -Aminocrotonsäureester 4 meistens in hohen Ausbeuten zu in 3.5-Stellung gemischt substituierten 1.4-Dihydropyridinen des Typs 6 führt.

Zur Synthese der 1.4-Dihydropyridin-Derivate 10a und 11a sowie deren Sila-Analoga 10b, 10c und 11b war es zunächst erforderlich, die Acetessigsäureester 8a bzw. 8b darzustellen. Dieses gelang durch Umsetzung von Neopentylalkohol (7a) bzw. Hydroxymethyl-trimethylsilan (7b) mit Diketen in Gegenwart von etwas Triethylamin:



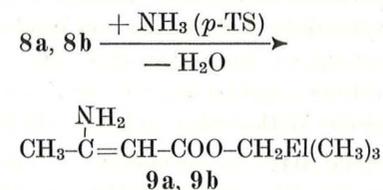
- a: El = C  
b: El = Si

8b ist bisher noch nicht in der Literatur beschrieben worden, während 8a bereits früher durch Um-



esterung von Acetessigsäureethylester mit Natriumneopentylat erhalten wurde [18].

Die Umsetzung von 8a und 8b mit Ammoniak in siedendem Toluol in Gegenwart von etwas *p*-Toluolsulfonsäure (= *p*-TS) führt zu den bisher noch nicht beschriebenen  $\beta$ -Aminocrotonsäureestern 9a bzw. 9b:



- a: El = C  
b: El = Si

Zur Darstellung der 1.4-Dihydropyridine 10a, 10b, 10c, 11a und 11b, die bisher alle noch nicht in der Literatur beschrieben worden sind, kamen verschiedene Darstellungsmethoden zur Anwendung (vgl. hierzu auch Schema 1 und 2). Die symmetrisch substituierten *meta*-Verbindungen 10a und 10b konnten sowohl durch Umsetzung von 8a bzw. 8b mit 3-Nitrobenzaldehyd und Ammoniak als auch durch Reaktion der Aminocrotonsäureester 9a bzw. 9b mit 3-Nitrobenzaldehyd erhalten werden. Die *ortho*-Derivate 11a und 11b wurden durch Umsetzung von 8a bzw. 8b mit 2-Nitrobenzaldehyd und Ammoniak gewonnen.

Das unsymmetrisch substituierte 1.4-Dihydropyridin 10c ließ sich durch Reaktion des Acetessigsäureesters 8a mit dem Silicium-haltigen Aminocrotonsäureester 9b und 3-Nitrobenzaldehyd darstellen.

### 3. Physikalische und chemische Eigenschaften sowie Konstitutionsermittlung von 8a, 8b, 9a, 9b, 10a, 10b, 10c, 11a und 11b

Die Acetessigsäureester 8a und 8b sind farblose Flüssigkeiten, die sich unzersetzt im Vakuum destillieren lassen. Die angenehm riechenden Verbindungen sind in den üblichen organischen Solventien löslich. Ihre Zusammensetzung und Struktur wurde durch Elementaranalysen, <sup>1</sup>H-NMR- und Massenspektren sichergestellt.

Durch <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchungen von 8a und 8b in verschiedenen Lösungsmitteln konnte gezeigt werden, daß ein Tautomerie-Gleichgewicht zwischen der Keto- und Enolform besteht. Das lösungsmittelabhängige Gleichgewicht liegt sowohl für die Kohlenstoff-Verbindung 8a als auch für das Sila-Analogon 8b weitgehend auf der Seite der Ketoform (Ketoanteil in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 94% für 8a und 91% für 8b; Ketoanteil für 8a: 89% in C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> und 78% in CCl<sub>4</sub>).

Die Aminocrotonsäureester 9a und 9b, die in ihrer Struktur ebenfalls durch Elementaranalysen, <sup>1</sup>H-NMR- und Massenspektren bestätigt wurden, bilden weiße Kristalle, die sich in den gängigen organischen Solventien lösen. Die angenehm fruchtig riechenden Verbindungen schmelzen ohne Zersetzung und lassen sich unzersetzt im Vakuum destillieren.

Die Endstufen 10a, 10b, 10c, 11a und 11b sind gelb gefärbte kristalline Substanzen, die im Temperaturbereich zwischen 150 und 200 °C schmelzen. Sie sind in polaren organischen Lösungsmitteln wie Ethanol, Methylchlorid und THF gut, in Wasser und unpolaren organischen Solventien wie Petroläther, Cyclohexan und Tetrachlorkohlenstoff dagegen schlecht löslich. Ihre Strukturen wurden durch Elementaranalysen, <sup>1</sup>H-NMR- und Massenspektren sichergestellt.

In den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der 1.4-Dihydropyridine liegen die chemischen Verschiebungen, Multiplizitäten und relativen Intensitäten im Erwartungsbereich. Auffällig ist jedoch, daß man für die CH<sub>2</sub>-Protonen der Esterreste bei den Silicium-Verbindungen 10b und 11b das zunächst erwartete Singulett, bei den analogen Kohlenstoff-Verbindungen 10a und 11a jedoch das Doppeldublett eines AB-Systems beobachtet. In Übereinstimmung hiermit findet man im Spektrum der gemischt substituierten Verbindung 10c neben einem Singulett für die Si-CH<sub>2</sub>-O-Protonen ein Doppeldublett für

die C-CH<sub>2</sub>-O-Protonen. Diese magnetische Nichtäquivalenz wird offensichtlich durch das Prochiralitätszentrum am C-4 des 1.4-Dihydropyridinrings hervorgerufen.

In den Massenspektren der 1.4-Dihydropyridine tritt das Molekülion M<sup>+</sup> auf und mit großer Intensität das Fragment M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, das bei 10a und 10c auch den Basispeak liefert. Eine solche Abspaltung aus der 4-Position des 1.4-Dihydropyridinrings wurde bereits von anderen Autoren [19-21] als eine bevorzugte Fragmentierung beschrieben. Auch die für Ester charakteristische Abspaltung eines OR-Radikals [R = CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> bzw. CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] wurde beobachtet. Beim Vergleich der Spektren von 10a mit 11a bzw. von 10b mit 11b ist ein ausgeprägter massenspektroskopischer *ortho*-Effekt zu erkennen. Während bei den *m*-Nitrophenyl-Derivaten die Abspaltung eines OH-Radikals nicht (10b) oder nur mit sehr geringer Intensität auftritt (10a), ist dieses Fragment bei 11b sehr intensiv und liefert bei 11a sogar den Basispeak.

### 4. Pharmakologische Eigenschaften von 10a, 10b, 10c, 11a und 11b

Die 1.4-Dihydropyridine 10a, 10b, 10c, 11a und 11b wurden *in vitro* am isolierten Meerschweinchenileum auf ihre spasmolytische Wirksamkeit getestet. *In vivo* wurden die Verbindungen hinsichtlich ihrer Beeinflussung der Sauerstoffsättigung im Coronarsinus des Hundes nach intravenöser Injektion und bezüglich ihrer antihypertensiven Wirkung an renal hypertensiven Ratten nach peroraler Applikation untersucht. Die Ergebnisse erster orientierender Screening-Untersuchungen sind in Tab. I zusammengefaßt und werden dort den Eigenschaften des Nifedipins [8] gegenübergestellt.

Die Verbindungen zeigen *in vitro* eine starke spasmolytische Aktivität, die der des Nifedipins vergleichbar ist. Am narkotisierten Hund führen alle Substanzen zu einem deutlichen Anstieg der Sauerstoffsättigung im Coronarsinus und zu einem schwachen Blutdruckabfall. Diese Wirkungen sind jedoch viel schwächer ausgeprägt als bei der Vergleichssubstanz Nifedipin. Nach oraler Applikation an renal hypertensive Ratten zeigen nur die Silicium-Verbindungen 10b und 10c eine schwache antihypertensive Aktivität.

Die vergleichbaren spasmolytischen *in-vitro*-Eigenschaften des Nifedipins sowie der 1.4-Dihydropyridine 10a, 10b, 10c, 11a und 11b deuten darauf

Tab. I. Pharmakologische Eigenschaften der Verbindungen 10a, 10b, 10c, 11a und 11b.

Substanz	Spasmolytische Wirkung <sup>a</sup> (Meerschweinchen, <i>in vitro</i> ) ID <sub>50</sub> [mol/l]	Erhöhung der Sauerstoff- sättigung im Coronarsinus <sup>b</sup> (Hund, i. v. appliziert)	Antihypertensive Wirkung <sup>c</sup> (renale Hochdruckratte, oral appliziert)
Nifedipin (= BAY a 1040)	1,4 × 10 <sup>-8</sup>	****	0,1 mg/kg
10a (= BAY 1 2819)	8 × 10 <sup>-9</sup>	**	> 100 mg/kg
10b (= BAY 1 2822)	2 × 10 <sup>-8</sup>	*	100 mg/kg
10c (= BAY 1 2824)	6 × 10 <sup>-9</sup>	***	10 mg/kg
11a (= BAY 1 6473)	4 × 10 <sup>-8</sup>	*	> 100 mg/kg
11b (= BAY 1 2823)	6 × 10 <sup>-8</sup>	**	> 100 mg/kg

<sup>a</sup> Die Dosis, die eine 50-proz. Erschlaffung am mit BaCl<sub>2</sub> gereizten Meerschweinchenileum erzeugt.

<sup>b</sup> Die Wirksamkeit der Substanzen wird mit der Dosis definiert, die einen O<sub>2</sub>-Anstieg im Coronarsinusblut um mindestens 20 Sättigungsprozente verursacht: \* > 0,5 mg/kg, \*\* ≤ 0,5 mg/kg, \*\*\* ≤ 0,05 mg/kg, \*\*\*\* ≤ 0,01 mg/kg. Gemessen wurde 1 h nach der Applikation.

<sup>c</sup> Die antihypertensiv wirksame Grenzdosis, die einen Abfall des Blutdruckes der renal-hypertensiven Ratte um mindestens 15 mm Hg verursacht.

hin, daß die Einführung verzweigter Estergruppen die pharmakologische Grundwirkung, den Calcium-antagonismus [22], nicht stark beeinflußt. Die verzweigten Ester sind jedoch *in vivo* am Hund nach i. v. Applikation deutlich weniger aktiv als Nifedipin. Nach p. o. Verabreichung an Ratten sind sie sogar, mit Ausnahme der Silicium-Verbindungen 10b und 10c, nahezu unwirksam. Dies läßt vermuten, daß sich Nifedipin von seinen Derivaten 10a, 10b, 10c, 11a und 11b hinsichtlich Resorption, Verteilung und/oder Metabolismus erheblich unterscheidet.

Der Vergleich der Kohlenstoff-Verbindungen 10a und 11a mit ihren Sila-Analoga 10b und 10c bzw. 11b zeigt, daß *in vitro* praktisch keine größeren Wirkungsunterschiede bestehen. Für 11a und 11b wurden auch *in vivo* keine signifikanten Differenzen beobachtet. Bei dem Analogen-Tripel 10a/10b/10c wurden dagegen auffällige Wirksamkeitsunterschiede gefunden. Die *in-vivo*-Aktivität der Silicium-Verbindungen 10b und 10c ist größer als die des Kohlenstoff-Analogs 10a, wie besonders deutlich aus der antihypertensiven Wirkung an der Ratte hervorgeht. Interessant ist hierbei, daß die Verbindung 10c mit nur einem Si-Atom die größte Wirksamkeit besitzt und damit ihren Analoga 10a und 10b überlegen ist. Diese Befunde deuten darauf hin, daß bei den *in vitro* sehr ähnlich wirksamen Verbindungen 10a, 10b und 10c größere Unter-

schiede im Hinblick auf ihre Resorption, ihre Verteilung und/oder ihren Metabolismus bestehen, die auf physikochemische Effekte der Sila-Substitution zurückzuführen sind.

## 5. Experimentelles

### 5.1. Synthesen und Konstitutionsbeweise

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert, Wien) für 9a und 9b, FP 1-Gerät (Mettler) für 10a, 10b, 10c, 11a und 11b. - Brechungsindices: Abbé-Refraktometer (Zeiss). - Dichten: Digitaler Dichtemessgerät DMA 10 (Heraeus/Paar). - <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (δ-Werte in ppm): Jeol C-60-Gerät (60 MHz) und Bruker HFX-90-Gerät (90 MHz). - Massenspektren (70 eV, Direkt-einlaß): MS 9-Gerät (AEI, Manchester).

**Neopentylalkohol (7a)** stand als käufliches Produkt zur Verfügung. **Hydroxymethyl-trimethylsilan (7b)** (Sdp. 119 °C/752 Torr, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4203, *d*<sub>4</sub><sup>20</sup> 0,8284; Lit. [23]: Sdp. 122–123 °C/768 Torr, *n*<sub>D</sub><sup>25</sup> 1,4174) wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift [23] durch Oxidation von Tris-(trimethylsilyl-methyl)-boran (Sdp. 50 °C/0,2 Torr, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4488, *d*<sub>4</sub><sup>20</sup> 0,7955; Lit. [23]: Sdp. 55–56 °C/0,4 Torr) mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in alkalischer wässriger Lösung dargestellt.

**Acetessigsäure-neopentylester (8a)**: Analog zur Darstellung von 8b durch Umsetzung von 89,9 g (1,02 mol) 7a und 85,8 g (1,02 mol) Diketen in Gegenwart von 1 ml Triethylamin. Ausbeute 154,6 g (88,0%), Sdp. 60 °C/3 Torr (Lit. [18]: 208 bis 210 °C/760 Torr, 94–95 °C/11 Torr), *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4258 (Lit. [18]: *n*<sub>D</sub><sup>25</sup> 1,4240, *d*<sub>4</sub><sup>20</sup> 0,9541).

<sup>1</sup>H-NMR (Jeol, Lösungsmittel und interner Standard CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0,98 (s, 9H, C-CH<sub>3</sub>), 1,90 (s, >C=C-CH<sub>3</sub>, Enolform) und 2,20 (s, CO-CH<sub>3</sub>, Ketoform) mit rel. Gesamtintensität 3H, 3,42 (s, CO-CH<sub>2</sub>-CO, Ketoform) und 4,89 (s, -CH=C-, Enolform), 3,76 (s, 2H, C-CH<sub>2</sub>-O). Das OH-Signal der Enolform konnte nicht beobachtet werden. Bei 26 °C wurde ein Enolanteil von 6% und ein Ketoanteil von 94% gemessen. - MS: *m/e* = 172 (3%, M<sup>+</sup>), 157 (2%, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 43 (100%, CH<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>), u. a. Fragmente.

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (172,2)

Ber. C 62,77 H 9,36  
Gef. C 62,6 H 9,3.

**Acetessigsäure-(trimethylsilyl-methyl)-ester (8b)**: Zu 46,9 g (0,45 mol) 7b und 0,4 ml Triethylamin tropft man bei 90 °C unter Rühren 37,8 g (0,45 mol) Diketen so hinzu, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches ohne weiteres Heizen zwischen 85 und 95 °C bleibt. Danach rührt man noch 2 h bei 90 °C weiter und destilliert dann im Vakuum über eine Vigreux-Kolonnen. Ausbeute 81,2 g (95,8%), Sdp. 55–56 °C/1 Torr, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4352, *d*<sub>4</sub><sup>20</sup> 0,9621. - <sup>1</sup>H-NMR (Jeol, Lösungsmittel und interner Standard CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

δ = 0,05 (s, 9H, Si-CH<sub>3</sub>), 1,88 (s, >C=C-CH<sub>3</sub>, Enolform) und 2,18 (s, CO-CH<sub>3</sub>, Ketoform) mit rel. Gesamtintensität 3H, 3,40 (s, CO-CH<sub>2</sub>-CO, Ketoform) und 4,94 (s, -CH=C-, Enolform), 3,78 (s, 2H, Si-CH<sub>2</sub>-O). Das OH-Signal der Enolform ließ sich nicht auffinden. Bei 26 °C wurde ein Enolanteil von etwa 9% und ein Ketoanteil von etwa 91% gemessen. - MS: *m/e* = 188 (1%, M<sup>+</sup>), 173 (60%, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 73 (100%, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>), u. a. Fragmente.

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Si (188,3)

Ber. C 51,03 H 8,56 Si 14,92  
Gef. C 50,8 H 8,6 Si 15,3.

**β-Aminocrotonsäure-neopentylester (9a)**: Analog zur Darstellung von 9b durch Umsetzung von 155,0 g (0,9 mol) 8a und 1,5 g *p*-Toluolsulfonsäure mit Ammoniak in 400 ml Toluol. Ausbeute 137,9 g (89,5%), Sdp. 59–63 °C/0,03 Torr, Schmp. 51–52 °C. - <sup>1</sup>H-NMR (Bruker, Lösungsmittel, CDCl<sub>3</sub>, interner Standard TMS): δ = 0,94 (s, 9H, C-CH<sub>3</sub>), 1,91 (s, 3H, =C-CH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 2H, C-CH<sub>2</sub>-O), 4,58 (s, 1H, -CH=C-). Für die NH<sub>2</sub>-Protonen konnte kein Signal beobachtet werden. - MS: *m/e* = 171 (18%, M<sup>+</sup>), 156 (2%, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 84 (100%, M<sup>+</sup>-OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), u. a. Fragmente.

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (171,2)

Ber. C 63,13 H 10,01 N 8,18  
Gef. C 63,4 H 10,0 N 8,1.

**β-Aminocrotonsäure-(trimethylsilyl-methyl)-ester (9b)**: In eine Lösung von 69,7 g (0,37 mol) 8b und

0,6 g *p*-Toluolsulfonsäure in 350 ml Toluol leitet man am Wasserabscheider in der Siedehitze so lange Ammoniak ein, bis kein Wasser mehr abgeschieden wird. Anschließend wäscht man das Reaktionsgemisch einmal mit verdünnter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und dann mit H<sub>2</sub>O neutral, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und destilliert das Toluol bei ~20 Torr ab. Der Rückstand wird im Vakuum fraktionierend über eine Vigreux-Kolonnen destilliert. Ausbeute 59,6 g (86%), Sdp. 53 °C/0,15 Torr, Schmp. 33 °C. - <sup>1</sup>H-NMR (Bruker, Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>, interner Standard TMS): δ = 0,08 (s, 9H, Si-CH<sub>3</sub>), 1,90 (s, 3H, =C-CH<sub>3</sub>), 3,71 (s, 2H, Si-CH<sub>2</sub>-O), 4,54 (s, 1H, -CH=C-). Für die NH<sub>2</sub>-Protonen konnte kein Signal beobachtet werden. - MS: *m/e* 187 (6% M<sup>+</sup>), 172 (27%, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 84 (100%, M<sup>+</sup>-OCH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), u. a. Fragmente.

C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>Si (187,3)

Ber. C 51,30 H 9,15 N 7,48 Si 14,99  
Gef. C 51,5 H 9,0 N 7,5 Si 14,6.

**2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureneopentylester (10a)**, Darstellungsmethode a: Eine Lösung von 12,06 g (70 mmol) 8a, 5,29 g (35 mmol) 3-Nitrobenzaldehyd und 3,9 ml konz. Ammoniak in 20 ml 96-proz. Ethanol wird 20 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt langsam abkühlen, saugt den Feststoff (14,5 g, 90% Rohausbeute) ab, kristallisiert zweimal aus 96-proz. Ethanol um und trocknet die Kristalle im Vakuum. Ausbeute 9,8 g (61%), Schmp. 200 °C. - <sup>1</sup>H-NMR (Bruker, Lösungsmittel und interner Standard CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0,97 (s, 18H, C-CH<sub>3</sub>), 2,42 (s, 6H, =C-CH<sub>3</sub>), 3,74 und 3,86 (dd, *J* = 11 Hz, 4H, C-CH<sub>2</sub>-O), 5,26 (s, 1H, Ar-CH), 6,44 (s, 1H, >N-H), 7,3–8,2 (m, 4H, aromatische Protonen). - MS: *m/e* = 458 (3%, M<sup>+</sup>), 443 (1%, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 441 (1%, M<sup>+</sup>-OH), 387 (6%, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 371 (16%, M<sup>+</sup>-OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 336 (100%, M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 57 (5%, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sup>+</sup>), u. a. Fragmente.

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (458,6)

Ber. C 65,48 H 7,47 N 6,11  
Gef. C 65,3 H 7,5 N 6,0.

**10a**, Darstellungsmethode b: Eine Lösung von 5,14 g (30 mmol) 9a und 2,27 g (15 mmol) 3-Nitrobenzaldehyd in 40 ml 96-proz. Ethanol wird 20 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und erhält nach Absaugen und Trocknen 3,4 g (49% Rohausbeute) des gewünschten Produktes. Physikalische, elementaranalytische und spektroskopische Daten nach zweimaligem Umkristallisieren aus 96-proz. Ethanol sind identisch mit denen des nach Methode a dargestellten Produktes.

**2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebis(trimethylsilyl-methyl)-ester (10b)**, Darstellungsmethode a: Analog zur Darstel-

lung von **10a** gemäß Methode a durch Umsetzung von 18,19 g (96,6 mmol) **8b** mit 7,30 g (48,3 mmol) 3-Nitrobenzaldehyd und 5,5 ml konz. Ammoniak in 30 ml 96-proz. Ethanol. Rohausbeute 16,9 g (71%), Ausbeute nach zweimaligem Umkristallisieren aus 96-proz. Ethanol 12,7 g (54%), Schmp. 159 °C. – <sup>1</sup>H-NMR (Bruker, Lösungsmittel und interner Standard CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0,05 (s, 18H, Si-CH<sub>3</sub>), 2,37 (s, 6H, =C-CH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 4H, Si-CH<sub>2</sub>-O), 5,15 (s, 1H, Ar-C-H), 6,23 (s, 1H, >N-H), 7,3–8,1 (m, 4H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 490 (<1%, M<sup>+</sup>), 403 (1%, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 387 (1%, M<sup>+</sup>-OCH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 368 (56%, M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 73 (100%, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si<sup>+</sup>), u.a. Fragmente.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> (490,7)

Ber. C 56,30 H 6,98 N 5,71 Si 11,45,  
Gef. C 56,3 H 6,9 N 5,7 Si 11,2.

**10b**, Darstellungsmethode b: Analog zur Darstellung von **10a** gemäß Methode b durch Umsetzung von 5,62 g (30 mmol) **9b** mit 2,27 g (15 mmol) 3-Nitrobenzaldehyd in 25 ml Ethanol. Rohausbeute 3,8 g (52%). Physikalische, elementaranalytische und spektroskopische Daten nach zweimaligem Umkristallisieren stimmen mit denen der nach Methode a dargestellten Substanz überein.

**2.6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3.5-dicarbonensäure-3-neopentylester-5-(trimethylsilylmethyl)-ester (10c)**: Eine Lösung von 5,62 g (30 mmol) **9b**, 5,17 g (30 mmol) **8a** und 4,53 g (30 mmol) 3-Nitrobenzaldehyd in 20 ml 96-proz. Ethanol wird 17 h unter Rückfluß erhitzt. Danach läßt man langsam abkühlen, saugt den ausgefallenen Feststoff ab (10,9 g, Rohausbeute 77%), kristallisiert zweimal aus 96-proz. Ethanol um und trocknet die Kristalle im Vakuum. Ausbeute 8,4 g (59%), Schmp. 176 °C. – <sup>1</sup>H-NMR (Bruker, Lösungsmittel und interner Standard CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0,05 (s, 9H, Si-CH<sub>3</sub>), 0,92 (s, 9H, C-CH<sub>3</sub>), 2,36 (s, 3H, =C-CH<sub>3</sub>), 2,38 (s, 3H, =C-CH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 2H, Si-CH<sub>2</sub>-O), 3,75 und 3,85 (dd, J = 11 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>-O), 5,19 (s, 1H, Ar-C-H), 6,51 (s, 1H, >N-H), 7,3–8,2 (m, 4H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 474 (<1%, M<sup>+</sup>), 387 (4%, M<sup>+</sup>-OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 371 (35%, M<sup>+</sup>-OCH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 359 (5%, M<sup>+</sup>-COOCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 352 (100%, M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 343 (2%, M<sup>+</sup>-COOCH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), u.a. Fragmente.

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si (474,6)

Ber. C 60,73 H 7,22 N 5,90 Si 5,92,  
Gef. C 61,3 H 7,3 N 5,9 Si 5,3.

**2.6-Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3.5-dicarbonensäureneopentylester (11a)**: Analog zur Darstellung von **10a** gemäß Methode a durch Umsetzung von 10,20 g (59,2 mmol) **8a** mit 4,47 g

(29,6 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd und 3,2 ml konz. Ammoniak-Lösung in 20 ml 96-proz. Ethanol. Rohausbeute 7,9 g (58%), Ausbeute nach zweimaligem Umkristallisieren aus 96-proz. Ethanol 6,5 g (48%), Schmp. 183 °C. – <sup>1</sup>H-NMR (Bruker, Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>, interner Standard TMS): δ = 0,82 (s, 18H, C-CH<sub>3</sub>), 2,29 (s, 6H, =C-CH<sub>3</sub>), 3,72 und 3,86 (dd, J = 10 Hz, 4H, C-CH<sub>2</sub>-O), 5,77 (s, 1H, Ar-C-H), 6,13 (s, 1H, >N-H), 7,1–7,7 (m, 4H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 458 (5%, M<sup>+</sup>), 441 (100%, M<sup>+</sup>-OH), 371 (20%, M<sup>+</sup>-OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 336 (33%, M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 57 (39%, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sup>+</sup>), u.a. Fragmente.

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (458,6)

Ber. C 65,48 H 7,47 N 6,11,  
Gef. C 65,5 H 7,5 N 6,1.

**2.6-Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3.5-dicarbonensäurebis(trimethylsilylmethyl)-ester (11b)**: Analog zur Darstellung von **10a** gemäß Methode a durch Umsetzung von 11,30 g (60 mmol) **8b** mit 4,53 g (30 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd und 3,3 ml konz. Ammoniak-Lösung in 20 ml 96-proz. Ethanol. Rohausbeute 8,1 g (55%), Ausbeute nach zweimaligem Umkristallisieren aus 96-proz. Ethanol 5,3 g (36%), Schmp. 157 °C. – <sup>1</sup>H-NMR (Bruker, Lösungsmittel und interner Standard CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0,02 (s, 18H, Si-CH<sub>3</sub>), 2,31 (s, 6H, =C-CH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 4H, Si-CH<sub>2</sub>-O), 5,70 (s, 1H, Ar-C-H), 6,12 (s, 1H, >N-H), 7,1–7,8 (m, 4H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 490 (<1%, M<sup>+</sup>), 473 (20%, M<sup>+</sup>-OH), 387 (<1%, M<sup>+</sup>-OCH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 368 (7%, M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 73 (100%, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si<sup>+</sup>), u.a. Fragmente.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> (490,7)

Ber. C 56,30 H 6,98 N 5,71 Si 11,45,  
Gef. C 56,6 H 6,8 N 5,7 Si 11,3.

## 5.2. Pharmakologische Untersuchungen

Die Verbindungen **10a**, **10b**, **10c**, **11a** und **11b** wurden in Hinblick auf folgende pharmakologische Eigenschaften untersucht und mit Nifedipin [8] verglichen:

1. Spasmolytischer Effekt an einem Ba<sup>++</sup>-stimulierten Meerschweinchenileum nach der Methode von Magnus [24] (Methodische Einzelheiten [8]).
2. Veränderung der Sauerstoffsättigung im Coronarsinus des Hundes nach intravenöser Applikation (Methodische Einzelheiten [8]).
3. Antihypertensiver Effekt an der renal hypertensiven Ratte nach peroraler Applikation (Methodische Einzelheiten [25]).

Alle Verbindungen wurden bei den pharmakologischen Untersuchungen vor Lichteinfall geschützt.

- [1] 15. Mitteilung: L. Steiling und U. Wannagat, Z. Naturforsch. **34b**, 1413 (1979); 14. Mitteilung: R. Tacke, M. Strecker, W. S. Sheldrick, E. Heeg, B. Berndt und K. M. Knapstein, Z. Naturforsch. **34b**, 1279 (1979).
- [2] A. Hantzsch, Liebigs Ann. Chem. **215**, 1 (1882).
- [3] F. Bossert und W. Vater, Naturwissenschaften **58**, 578 (1971).
- [4] F. Bossert, H. Horstmann, H. Meyer und W. Vater, Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **29**, 226 (1979).
- [5] B. Loev, S. J. Ehrreich und R. E. Tedeschi, J. Pharm. Pharmacol. **24**, 917 (1972).
- [6] B. Loev, M. M. Goodman, K. M. Snader, R. Tedeschi und E. Macko, J. Med. Chem. **17**, 956 (1974).
- [7] T. Takenaka, S. Usuda, T. Nomura, H. Maeno und T. Sado, Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **26**, 2172 (1976).
- [8] W. Vater, G. Kroneberg, F. Hoffmeister, H. Kaller, K. Meng, A. Oberdorf, W. Puls, K. Schloßmann und K. Stoepel, Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **22**, 1 (1972).
- [9] R. Tacke und U. Wannagat, Monatsh. Chem. **106**, 1005 (1975); Monatsh. Chem. **107**, 111 (1976); Monatsh. Chem. **107**, 439 (1976); Monatsh. Chem. **107**, 449 (1976); Monatsh. Chem. **107**, 1265 (1976); Monatsh. Chem. **107**, 1271 (1976); Arch. Pharm. **310**, 714 (1977).
- [10] R. Tacke, Arch. Pharm. **310**, 719 (1977).
- [11] R. Tacke und R. Niedner, Z. Naturforsch. **33b**, 412 (1978).
- [12] R. Tacke, I. Haller und H.-J. Zeiler, Eur. J. Med. Chem. **14**, 339 (1979).
- [13] L. Steiling, R. Tacke und U. Wannagat, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1554.
- [14] J. Ackermann, R. Tacke, U. Wannagat, U. Koke und F. Meyer, Arch. Pharm. **313**, 129 (1980).
- [15] J. Ackermann und U. Wannagat, Z. Anorg. Allg. Chem. **459**, 37 (1979).
- [16] H. Meyer, F. Bossert, W. Vater und K. Stoepel, D. O. S. 2117571 (19. 10. 1972); C. A. **78**, 16038q (1973).
- [17] H. Meyer und F. Bossert, D. O. S. 2117573 (19. 10. 1972); C. A. **78**, 16042m (1973).
- [18] J. Soleil und V. Loppinet, Chimie Therapeutique **1966**, 309.
- [19] U. Eisner und J. Kuthan, Chem. Rev. **72**, 1 (1972).
- [20] R. E. Lyle und E. White, Tetrahedron Lett. **22**, 1871 (1972).
- [21] B. J.-S. Wang und E. R. Thornton, J. Am. Chem. Soc. **90**, 1216 (1968).
- [22] A. Fleckenstein, H. Tritthart, H.-J. Döring und K. Y. Byon, Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **22**, 22 (1972).
- [23] D. Seyferth, J. Am. Chem. Soc. **81**, 1844 (1959).
- [24] R. Magnus, in E. Pflüger (Herausg.): Archiv für Physiologie **102**, 123 (1904).
- [25] K. Stoepel, H. Kaller und G. Kroneberg, Arch. Pharmakol. exp. Path. **262**, 189 (1969).