

## Sila-Pharmaka, 24. Mitt. [1]

### Sila-Analoga von Nifedipin-ähnlichen 4-Aryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-dialkylestern, II

Sila-Drugs, 24<sup>th</sup> Communication [1]

Sila-Analogues of Nifedipine-Like Dialkyl 4-Aryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates, II

R. Tacke\*, A. Bentlage

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

W. S. Sheldrick, L. Ernst

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH,  
Mascheroder Weg 1, D-3300 Braunschweig-Stöckheim

R. Towart und K. Stoepel

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

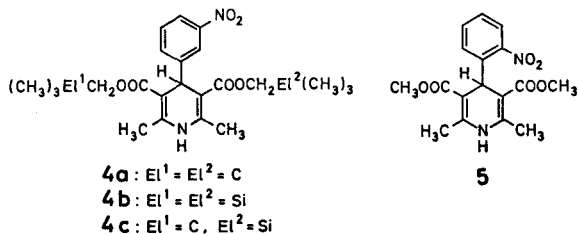
Z. Naturforsch. **37b**, 443–450 (1982); eingegangen am 25. September 1981

Sila-Analogues of Nifedipine Derivatives, X-ray, Pharmacological Activity, Structure-Activity Relationships

In the course of systematic studies on sila-substituted drugs the nifedipine-like 1,4-dihydropyridine derivatives **4a**, **4b** and **4c** were prepared and investigated with respect to sila-substitution effects. By X-ray diffraction analyses **4a**, **4b** and **4c** were found to be isostructural. The C/Si-analogues exhibit similar spasmolytic activities (*in vitro*, guinea pig ileum), comparable with that of nifedipine. However, the compounds differ substantially in their *in vivo* activity, as measured by the antihypertensive effect on the renal-hypertensive rat. The experimental results are discussed with respect to the carbon/silicon exchange.

## 1. Einleitung

In einer vorangegangenen Mitteilung [2] haben wir über die Darstellung und Eigenschaften des Analogentripels **4a/4b/4c** berichtet. Erste pharmakologische Untersuchungen hatten ergeben, daß diese Verbindungen *in vitro* sehr ähnliche, dem Nifedipin (**5**) vergleichbare spasmolytische Eigen-



schaften besitzen, sich aber unter *in vivo*-Bedingungen in verschiedenen pharmakologischen Modellen

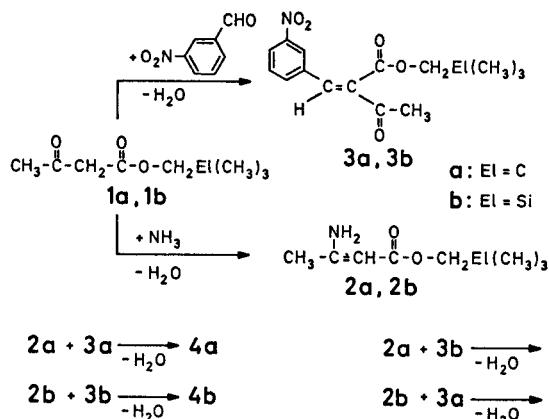
stark unterscheiden. Es schien daher lohnenswert, diesen Beobachtungen nachzugehen und die Untersuchungen auszudehnen. Die vorliegende Arbeit berichtet über zwei weitere Methoden zur Darstellung der unsymmetrisch substituierten Verbindung **4c** und beschreibt die röntgenstrukturanalytisch ermittelten Molekülstrukturen von **4a**, **4b** und **4c**. Diese werden im Zusammenhang mit den Ergebnissen neuer, vertiefter pharmakologischer Untersuchungen diskutiert.

## 2. Synthesen

Die symmetrischen 1,4-Dihydropyridine **4a** und **4b** lassen sich in guten Ausbeuten durch Umsetzung von 3-Nitrobenzaldehyd und Ammoniak mit Acetessigsäure-neopentylester (**1a**) bzw. Acetessigsäure-(trimethylsilylmethyl)-ester (**1b**) gewinnen [2]. Das in 3,5-Position unsymmetrisch substituierte Derivat **4c** wurde bisher durch Reaktion von 3-Nitrobenzaldehyd mit **1a** und dem  $\beta$ -Aminocrotonsäureester **2b** hergestellt [2]. Allen diesen Darstellungsmethoden liegt die klassische Hantzsch-Synthese zugrunde.

\* Sonderdruckanforderungen an Priv.-Doz. Dr. R. Tacke.

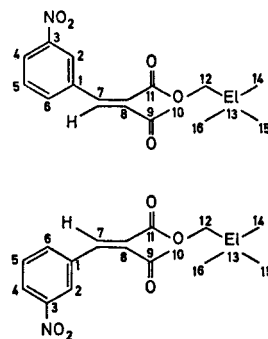
Die Primärreaktionen sind die Knoevenagel-Kondensation des 3-Nitrobenzaldehyds mit **1a** und **1b** zu den 2-Aralkyldenacetessigsäureestern **3a** bzw. **3b** sowie die Bildung der  $\beta$ -Aminocrotonsäureester **2a** und **2b**. Hieran schließt sich eine Michael-Addition von **2** und **3** sowie der Ringschluß zu dem 1,4-Dihydropyridin-Gerüst **4a** an.



Entsprechend der geschilderten Reaktionsfolge ließen sich zwei weitere Darstellungswege zu **4c** beschreiben: Hierzu wurden die Acetessigsäureester **1a** und **1b** unter Säurekatalyse mit 3-Nitrobenzaldehyd in die Knoevenagel-Kondensate **3a** bzw. **3b** überführt. Diese wurden isoliert und mit stöchiometrischen Mengen an **2b** bzw. **2a** zu dem 1,4-Dihydropyridin-Derivat **4c** umgesetzt (vgl. hierzu auch Lit. [3] und Lit. [4]).

Bei der Knoevenagel-Kondensation von **1a** und **1b** mit 3-Nitrobenzaldehyd entstehen die 2-Aralkyldenacetessigsäureester **3a** bzw. **3b** mit (Z)-Konfiguration der C=C-Doppelbindung. Möglicherweise ist das kristalline Rohprodukt von **3a** etwas durch das (E)-konfigurierte Isomere verunreinigt. Außer wenn **3a** bzw. **3b** als sehr reine Präparate vorliegen [z. B. nach fünfmaligem (**3a**) bzw. dreimaligem (**3b**) Umkristallisieren aus Ether] lagern sie sich in Lösung relativ leicht durch Rotation um die C=C-Bindung in die (E)-Isomeren um, bis sich ein Gleichgewichtszustand von *ca.* (Z):(E) = 60:40 (gemessen in CDCl<sub>3</sub>) eingestellt hat. Nicht umkristallisierte Proben erreichen dieses Gleichgewicht in CDCl<sub>3</sub> z. B. bei 43 °C schon nach etwa 2 h, während gereinigte Präparate (s. o.) bei derselben Temperatur auch nach 70 h zu höchstens 6% isomerisiert sind. Dies läßt vermuten, daß die Umlagerung durch Spuren von Verunreinigungen katalysiert wird.

Die Konfiguration der (Z)-(E)-Isomeren ergibt sich zweifelsfrei aus den vicinalen <sup>13</sup>C,<sup>1</sup>H-Kopplungskonstanten (s. Schema 1), da bekannt ist [5], daß die C=C-H-Kopplungen bei *transoider* deutlich größer als bei *cisoider* Anordnung der koppelnden Kerne sind. Die relativen chemischen Verschiebungen der entsprechenden Carbonyl-Kohlenstoffatome stehen ebenfalls in Einklang mit dieser Zuordnung. Die Carbonyl-Kohlenstoffatome sind jeweils deutlich entschirmt, wenn sie sich *cis*-ständig zum Arylrest befinden, da dann aus sterischen Gründen die Konjugation mit der C=C-Bindung eingeschränkt ist [6].



Schema 1.

(Z)- <b>3a</b> :	$\delta_9 = 193,8$	$^3J_{\text{C-9,7-H}} = 6,3$ Hz
	$\delta_{11} = 167,0$	$^3J_{\text{C-11,7-H}} = 12,4$ Hz
(Z)- <b>3b</b> :	$\delta_9 = 193,8$	$^3J_{\text{C-9,7-H}} = 6,3$ Hz
	$\delta_{11} = 167,5$	$^3J_{\text{C-11,7-H}} = 12,7$ Hz
(E)- <b>3a</b> :	$\delta_9 = 201,7$	$^3J_{\text{C-9,7-H}} = 9,9$ Hz
	$\delta_{11} = 163,7$	$^3J_{\text{C-11,7-H}} = 8,2$ Hz
(E)- <b>3b</b> :	$\delta_9 = 201,6$	$^3J_{\text{C-9,7-H}} = 9,7$ Hz
	$\delta_{11} = 164,3$	$^3J_{\text{C-11,7-H}} = 8,0$ Hz

### 3. Kristall- und Molekülstrukturen von **4a**, **4b** und **4c**

Die Verbindungen **4a**, **4b** und **4c** sind isostrukturell. Nachdem die Struktur des unsymmetrisch substituierten 1,4-Dihydropyridin-Derivates **4c** als erste gelöst worden war, stellte sich heraus, daß die Ester-Seitenketten mit Besetzungsfaktoren von jeweils 0,50 für die Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>- bzw. C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-Gruppen fehlgeordnet sind. Diese Fehlordnungen wirken sich naturgemäß nachteilig auf die Genauigkeit der Lageparameter der dort befindlichen Atome aus. Auf der anderen Seite erlaubt jedoch die Röntgenstrukturanalyse von **4c** nicht nur die Bestimmung des Si...C-Abstandes in dieser Verbindung, sondern dank der Fehlordnung auch eine sehr gute Schätzung der C...C- und Si...Si-Abstände zwischen den Seitenketten in **4a** bzw. **4b**. Um diese Ergebnisse

Tab. I. Röntgenstrukturanalytische Daten für 4a, 4b und 4c.

	4a	4b	4c
Formel	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Si <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Si
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	12,268(7)	12,523(6)	12,457(2)
<i>b</i> (Å)	10,689(6)	10,866(5)	10,835(2)
<i>c</i> (Å)	20,153(6)	20,629(5)	20,436(3)
$\alpha$ (°)	90	90	90
$\beta$ (°)	106,74(4)	107,35(3)	106,95(1)
$\gamma$ (°)	90	90	90
<i>Z</i>	4	4	4
<i>M</i>	458,6	490,7	474,6
<i>D</i> <sub>ber</sub> (g·cm <sup>-3</sup> )	1,20	1,22	1,19
Strahlung	Mo-K $\alpha$		Cu-K $\alpha$
2 $\theta$ -Meßbereich	3,5 ≤ 2 $\theta$ ≤ 50,0°		3,5 ≤ 2 $\theta$ ≤ 135,0°
beobachtete Reflexe	$F^2 \geq 2,5\sigma(F^2)$		$F^2 \geq 1,5\sigma(F^2)$
Reflexzahl	2741		4006
<i>k</i> *	1,5840		8,1204
<i>g</i>	0,0005		0,0
<i>R</i>	0,069		0,092
<i>R</i> <sub>w</sub>	0,062		0,083

\* Die Gewichte sind durch  $w = k(\sigma^2(F_0) + gF_0^2)^{-1}$  gegeben.

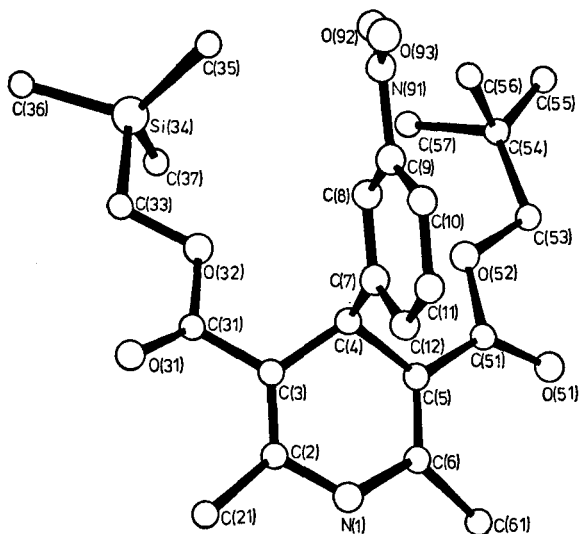


Abb. 1. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von 4c mit Angabe des Nummerierungssystems.

Tab. II. Lageparameter der Atome von 4c\*.

Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	U
N(1)	0,3566(3)	0,6138(3)	0,8492(2)	
C(2)	0,2912(3)	0,6668(3)	0,8854(2)	
C(3)	0,2597(3)	0,7873(3)	0,8732(2)	
C(4)	0,3041(3)	0,8651(3)	0,8247(2)	
C(5)	0,3443(3)	0,7838(3)	0,7755(2)	
C(6)	0,3725(3)	0,6645(3)	0,7908(2)	
C(7)	0,3967(3)	0,9512(3)	0,8652(2)	
C(8)	0,3783(3)	1,0782(3)	0,8661(2)	
C(9)	0,4614(3)	1,1535(3)	0,9039(2)	
C(10)	0,5638(4)	1,1109(4)	0,9046(2)	
C(11)	0,5843(3)	0,9850(4)	0,9405(2)	
C(12)	0,4996(3)	0,9073(3)	0,9026(2)	
C(21)	0,2599(4)	0,5806(4)	0,9339(2)	
C(31)	0,1826(3)	0,8442(4)	0,9067(2)	
O(31)	0,1566(3)	0,8047(3)	0,9546(2)	
O(32)	0,1436(3)	0,9515(3)	0,8711(2)	
C(33)	0,0688(4)	1,0130(5)	0,9118(2)	
Si(34)	-0,0208(5)	1,1212(5)	0,8475(2)	
C(34)	-0,0064(11)	1,1038(11)	0,8605(5)	
C(51)	0,3539(3)	0,8379(3)	0,7127(2)	
O(51)	0,4055(3)	0,7980(3)	0,6762(2)	
O(52)	0,2967(2)	0,9453(2)	0,6977(1)	
C(53)	0,2948(3)	0,9969(3)	0,6309(2)	
Si(54)	0,2053(1)	1,1385(2)	0,6180(1)	
C(54)	0,2148(5)	1,1085(4)	0,6199(3)	
C(61)	0,4180(4)	0,5747(4)	0,7496(2)	
N(91)	0,4399(3)	1,2870(3)	0,9042(2)	
O(92)	0,3604(3)	1,3282(3)	0,8598(2)	
O(93)	0,5007(3)	1,3518(3)	0,9476(2)	
C(35)	-0,0745(15)	1,0389(17)	0,7942(7)	0,130(5)
C(36)	-0,0872(9)	1,1881(11)	0,8847(6)	0,091(4)
C(37)	0,0484(16)	1,2001(14)	0,8247(9)	0,136(5)
C(35)'	0,0777(11)	1,2454(11)	0,8368(8)	0,123(5)
C(36)'	-0,1315(8)	1,1482(12)	0,8918(6)	0,106(4)
C(37)'	-0,0852(13)	1,0312(13)	0,7671(5)	0,102(4)
C(55)	0,2967(8)	1,2463(8)	0,6826(4)	0,084(3)
C(56)	0,2221(11)	1,1903(13)	0,5338(4)	0,113(5)
C(57)	0,0679(7)	1,0641(13)	0,6154(8)	0,131(6)
C(55)'	0,1878(11)	1,1758(11)	0,5504(4)	0,096(4)
C(56)'	0,2467(11)	1,2113(10)	0,6744(6)	0,113(4)
C(57)'	0,1011(8)	1,1052(13)	0,6359(7)	0,109(4)

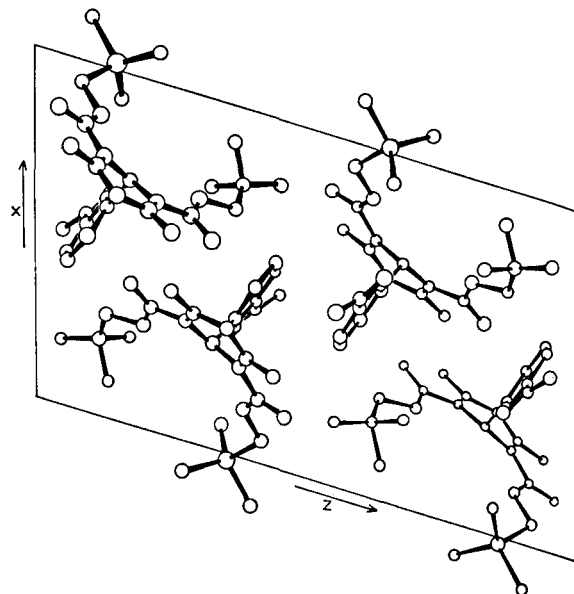
\* Für die fehlgeordneten Methyl-Kohlenstoffatome sind die isotropen Temperaturfaktoren [ $\text{\AA}^2$ ] angegeben.

abzusichern, wurde dann eine zweite vollständige Röntgenstrukturanalyse – diesmal an 4a – durchgeführt.

Stellvertretend für 4a–4c wird die Molekülstruktur von 4c in Abb. 1 perspektivisch dargestellt. Abb. 2 zeigt eine Projektion des Kristallgitters von 4c senkrecht zu [010]. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird jeweils nur eine der fehlgeordneten Strukturen abgebildet. Die Bindungsabstände und -winkel finden sich in Tab. III und Tab. IV.

Tab. III. Bindungslängen [Å] für 4c.

C(2) -N(1)	1,374(6)	C(6) -N(1)	1,381(5)
C(3) -C(2)	1,366(5)	C(21) -C(2)	1,495(6)
C(4) -C(3)	1,521(5)	C(31) -C(3)	1,468(6)
C(5) -C(4)	1,527(5)	C(7) -C(4)	1,525(4)
C(6) -C(5)	1,351(5)	C(51) -C(5)	1,449(5)
C(61) -C(6)	1,502(6)	C(8) -C(7)	1,396(5)
C(12) -C(7)	1,372(5)	C(9) -C(8)	1,367(5)
C(10) -C(9)	1,358(5)	N(91) -C(9)	1,472(5)
C(11) -C(10)	1,388(6)	C(12) -C(11)	1,395(5)
O(31) -C(31)	1,197(6)	O(32) -C(31)	1,328(5)
C(33) -O(32)	1,470(7)	Si(34) -C(33)	1,869(6)
C(34) -C(33)	1,541(12)	C(35)' -Si(34)	1,879(15)
C(36)' -Si(34)	1,878(14)	C(37)' -Si(34)	1,878(12)
C(35) -C(34)	1,542(17)	C(36) -C(34)	1,543(18)
C(37) -C(34)	1,543(22)	O(51) -C(51)	1,197(6)
O(52) -C(51)	1,353(5)	C(53) -O(52)	1,468(5)
Si(54) -C(53)	1,869(4)	C(54) -C(53)	1,541(7)
C(55) -Si(54)	1,879(8)	C(56) -Si(54)	1,879(10)
C(57) -Si(54)	1,879(11)	C(55)' -C(54)	1,543(11)
C(56)' -C(54)	1,543(12)	C(57)' -C(54)	1,543(13)
O(92) -N(91)	1,216(5)	O(93) -N(91)	1,208(5)



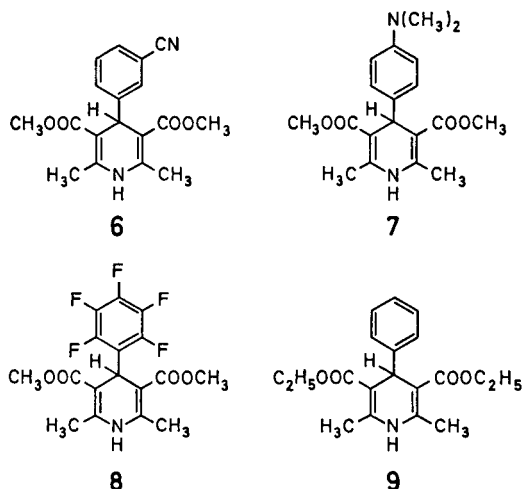
Die Bindungsabstände und -winkel im 1,4-Dihydropyridin-Gerüst von 4a und 4c liegen im Erwartungsbereich und ähneln denen des Nifedipins (5)

Abb. 2. Projektion des Kristallgitters von 4c senkrecht zu [010].

C(6) -N(1) -C(2)	123,8(3)	C(3) -C(2) -N(1)	119,0(4)
C(21) -C(2) -N(1)	114,0(3)	C(21) -C(2) -C(3)	127,0(4)
C(4) -C(3) -C(2)	120,6(4)	C(31) -C(3) -C(2)	120,6(4)
C(31) -C(3) -C(4)	118,8(3)	C(5) -C(4) -C(3)	111,1(3)
C(7) -C(4) -C(3)	110,3(3)	C(7) -C(4) -C(5)	111,6(3)
C(6) -C(5) -C(4)	120,9(3)	C(51) -C(5) -C(4)	118,5(3)
C(51) -C(5) -C(6)	120,5(4)	C(5) -C(6) -N(1)	119,1(4)
C(61) -C(6) -N(1)	113,6(3)	C(61) -C(6) -C(5)	127,3(4)
C(8) -C(7) -C(4)	120,5(3)	C(12) -C(7) -C(4)	121,8(3)
C(12) -C(7) -C(8)	117,7(3)	C(9) -C(8) -C(7)	119,7(3)
C(10) -C(9) -C(8)	122,9(3)	N(91) -C(9) -C(8)	118,7(3)
N(91) -C(9) -C(10)	118,4(3)	C(11) -C(10) -C(9)	118,5(3)
C(12) -C(11) -C(10)	119,0(3)	C(11) -C(12) -C(7)	122,2(3)
O(31) -C(31) -C(3)	127,0(4)	O(32) -C(31) -C(3)	111,6(4)
O(32) -C(31) -O(31)	121,4(4)	C(33) -O(32) -C(31)	113,1(4)
Si(34) -C(33) -O(32)	106,6(3)	C(34) -C(33) -O(32)	108,3(6)
C(35)' -Si(34) -C(33)	104,7(5)	C(36)' -Si(34) -C(33)	97,6(5)
C(36)' -Si(34) -C(35)'	122,8(7)	C(37)' -Si(34) -C(33)	107,7(5)
C(37)' -Si(34) -C(35)'	113,3(7)	C(37)' -Si(34) -C(36)'	108,5(6)
C(35) -C(34) -C(33)	112,1(10)	C(36) -C(34) -C(33)	118,9(8)
C(36) -C(34) -C(35)	108,0(11)	C(37) -C(34) -C(33)	119,3(11)
C(37) -C(34) -C(35)	95,6(11)	C(37) -C(34) -C(36)	99,9(11)
O(51) -C(51) -C(5)	127,1(3)	O(52) -C(51) -C(5)	112,0(3)
O(52) -C(51) -O(51)	120,9(4)	C(53) -O(52) -C(51)	113,7(3)
Si(54) -C(53) -O(52)	106,9(3)	C(54) -C(53) -O(52)	105,6(4)
C(55) -Si(54) -C(53)	101,4(3)	C(56) -Si(54) -C(53)	98,9(5)
C(56) -Si(54) -C(55)	104,6(5)	C(57) -Si(54) -C(53)	98,8(4)
C(57) -Si(54) -C(55)	130,3(6)	C(57) -Si(54) -C(56)	116,5(6)
C(55)' -C(54) -C(53)	117,6(7)	C(56)' -C(54) -C(53)	116,1(6)
C(56)' -C(54) -C(55)'	105,3(7)	C(57)' -C(54) -C(53)	123,0(7)
C(57)' -C(54) -C(55)'	103,8(8)	C(57)' -C(54) -C(56)'	85,6(8)
O(92) -N(91) -C(9)	117,8(3)	O(93) -N(91) -C(9)	119,9(3)
O(93) -N(91) -O(92)	122,3(4)		

Tab. IV. Bindungswinkel [°] für 4c.

[7] und der strukturverwandten Verbindungen 6 [7], 7 [7], 8 [7] und 9 [8].



Der sechsgliedrige Heterocyclus von 4a und 4c zeigt die Andeutung einer Wannenkonformation mit den folgenden Abständen von der jeweils besten Ebene durch die Atome C(2), C(3), C(5) und C(6): N(1) 0,146, 0,147; C(2) 0,002, 0,001; C(3) -0,002, -0,001; C(4) 0,279, 0,272; C(5) 0,002, 0,001; C(6) -0,002, -0,001 Å. Die Torsionswinkel C(2)-C(3)-C(4)-C(5) und C(3)-C(4)-C(5)-C(6) betragen 22,6 bzw. -22,3° für 4a und 21,6 bzw. -21,5° für 4c. Die Ebene des Phenylrestes ist in 4a und 4c um 88,0 bzw. 84,7° von der jeweils besten Ebene des 1,4-Dihydropyridin-Ringes gewinkelt. Der Torsionswinkel C(12)-C(7)-C(4)-C(5) beträgt in 4a -53,8° und in 4c -54,5°. Die Carboxy-Gruppen an C(3) und C(5) bilden mit dem Heterocyclus in 4a einen Diederwinkel von 13,9 bzw. 15,4°, in 4c betragen diese Werte 9,0 bzw. 14,9°. Die beiden Carbonyl-Gruppen sind dabei jeweils *antiperiplanar* zu den C(3)-C(4)- bzw. C(5)-C(4)-Bindungen angeordnet.

#### 4. Pharmakologische Untersuchungen

Die C/Si-Analoga 4a, 4b und 4c wurden hinsichtlich ihrer spasmolytischen Aktivität *in vitro* am isolierten Meerschweinchenileum vergleichend untersucht (vgl. Tab. V). Bezüglich ihrer antihypertensiven Wirkung wurden die Verbindungen *in vivo* an der renal-hypertensiven Ratte nach p.o. Applikation getestet (vgl. Tab. VI).

Die Daten in Tab. V zeigen, daß 4a, 4b und 4c *in vitro* eine starke spasmolytische Aktivität besitzen, wobei 4b signifikant schwächer wirkt als die

Tab. V. Spasmolytische Wirkung von 4a, 4b und 4c am isolierten Ba<sup>++</sup>-stimulierten Meerschweinchenileum.

Verbindung Nr.	ID <sub>50</sub> [mol/l] <sup>a</sup>	b <sup>b</sup>	r <sup>c</sup>	n <sup>d</sup>
4a	8,0 × 10 <sup>-9</sup> (4,8—11 × 10 <sup>-9</sup> )	73	0,88	9
4b	2,4 × 10 <sup>-8</sup> (2,1—2,8 × 10 <sup>-8</sup> )	79	0,98	9
4c	5,9 × 10 <sup>-9</sup> (3,8—8,0 × 10 <sup>-9</sup> )	66	0,96	6

<sup>a</sup> Die Dosis, die eine 50-proz. Erschlaffung des isolierten Ba<sup>++</sup>-gereizten Meerschweinchenileums bewirkt. In Klammern sind die 95%-Vertrauensgrenzen angegeben;

<sup>b</sup> Steigung der Regressionsgeraden: Prozent Hemmung pro Zehnerpotenz;

<sup>c</sup> Korrelationskoeffizient;

<sup>d</sup> Zahl der Messungen.

Tab. VI. Antihypertensive Wirkung von 4a, 4b und 4c an der renal-hypertensiven Ratte (p.o. Applikation).

Verbindung Nr.	ED <sub>15</sub> [mg/kg] <sup>a</sup>	b <sup>b</sup>	r <sup>c</sup>	n <sup>d</sup>
4a	≥ 100, unwirksam	—	—	—
4b	106 (62—218)	18,7	0,62	24
4c	8,8 (3,5—16,5)	20,9	0,59	29

<sup>a</sup> Die Grenzdosis, die einen Abfall des Blutdrucks der renal-hypertensiven Ratte um 15 mm Hg bewirkt (gemessen 1 h nach Applikation). In Klammern sind die 95%-Vertrauensgrenzen angegeben;

<sup>b</sup> Steigung der Regressionsgeraden: Prozent Hemmung pro Zehnerpotenz.

<sup>c</sup> Korrelationskoeffizient;

<sup>d</sup> Zahl der Messungen.

Analoga 4a und 4c. Die Dosis-Wirkungs-Kurven aller drei Verbindungen verlaufen parallel, was auf einen gemeinsamen Wirkungsmechanismus hinweist. Die Substanzen sind größenordnungsmäßig etwa gleich wirksam wie Nifedipin

[ID<sub>50</sub> = 1,3 × 10<sup>-8</sup> (0,9—2,2 × 10<sup>-8</sup>) mol/l, b = 55, r = 0,70, n = 21] [9].

Im Gegensatz zu den ähnlichen *in vitro*-Eigenschaften wurden für 4a, 4b und 4c *in vivo* nach p.o. Applikation sehr große Unterschiede gefunden (vgl. Tab. VI). Die Kohlenstoff-Verbindung 4a ist praktisch unwirksam, während das Disila- und das Monosila-Analoga 4b bzw. 4c eine meßbare antihypertensive Aktivität besitzen. 4c wirkt dabei signifikant stärker (um etwa 1 Zehnerpotenz) als 4b. Im Vergleich zu Nifedipin, dessen entsprechender ED<sub>15</sub>-Wert bei 0,1 mg/kg liegt [2], sind 4b und 4c nur wenig aktiv.

## 5. Diskussion der Ergebnisse

Die Sila-Substitution eines der Neopentyl-Reste von **4a** verändert die stereochemischen und elektronischen Eigenschaften offenbar zu wenig, um größeren Einfluß auf die pharmakologische Grundwirkung nehmen zu können. Dies kommt in der praktisch gleichen *in vitro*-Aktivität der Verbindungen **4a** und **4c** zum Ausdruck. Ein C/Si-Austausch in beiden Neopentyl-Resten von **4a** ( $\rightarrow$  **4b**) führt dagegen zu einer schwachen, jedoch signifikanten Herabsetzung der Wirkung – ein Effekt, dessen Deutung noch aussteht. Insgesamt aber bleibt festzuhalten, daß **4a**, **4b** und **4c** *in vitro* größenordnungsmäßig gleich gut wirksam sind, was aufgrund der großen strukturellen Ähnlichkeit dieser Verbindungen – sie sind in der kristallinen Phase isostrukturell – nicht weiter überrascht.

Ganz im Gegensatz hierzu stehen die stark unterschiedlichen *in vivo*-Aktivitäten der drei Analoga. Diese können nur pauschal durch chemische bzw. physikochemische Sila-Substitutionseffekte erklärt werden, die auf irgendeine (bisher nicht näher bekannte) Weise Einfluß auf Resorption, Verteilung, Biotransformation und/oder Eliminierung nehmen. Es ist zwar bekannt, daß **4a**, **4b** und **4c** sich hinsichtlich ihrer lipophilen Eigenschaften (charakterisiert durch „reversed-phase“-dünn-schichtchromatographisch bestimmte  $R_M$ -Werte [10]), signifikant unterscheiden, jedoch dürfte die durch Sila-Substitution hervorgerufene Lipophilie-Erhöhung zu klein sein, um sie als alleinige Ursache für die so ungewöhnlich großen biologischen Sila-Substitutionseffekte verantwortlich machen zu können.

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß die spasmolytische *in vitro*-Aktivität von **4a**, **4b** und **4c** gut mit einem Struktur-Wirkungs-Modell korreliert, das kürzlich von Triggler *et al.* [7] zur Diskussion gestellt wurde: Danach könnte ein Zusammenhang zwischen der Konformation des 1,4-Dihydropyridin-Ringes und der Stärke der spasmolytischen Wirkung bestehen, und zwar in der Weise, daß mit größer werdendem Torsionswinkel  $\alpha$  die Aktivität abnimmt. Die Größe  $\alpha$  – definiert als Durchschnittswert der absoluten Torsionswinkel

C(2)–C(3)–C(4)–C(5) und C(3)–C(4)–C(5)–C(6) – ist dabei als ein Maß für den Grad der Abweichung von der Planarität des 1,4-Dihydropyridin-Ringes zu betrachten: Je größer  $\alpha$  ist, desto weiter tritt C(4) aus der von C(2), C(3), C(5) und C(6) gebildeten Ebene heraus. Der von uns bestimmte  $\alpha$ -Wert für

**4a** und **4c** beträgt 22,4 bzw. 21,5° (der Wert für **4b** liegt in der gleichen Größenordnung) und entspricht somit jenem des etwa gleich stark wirksamen Nifedipins (20° [7]). Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß sich auch die als nur wenig wirksam bekannte Verbindung **9** in dieses Bild einfügt: Ausgehend von den in Lit. [8] publizierten Atomkoordinaten haben wir einen  $\alpha$ -Wert von 33,1° [C(2)–C(3)–C(4)–C(5) 32,7 und C(3)–C(4)–C(5)–C(6) –33,6°] berechnet. Die Atome N(1) und C(4) weichen von der besten Ebene durch C(2), C(3), C(5) und C(6) um 0,179 bzw. 0,422 Å ab.

## Experimenteller Teil

### a) Synthesen und Strukturbeweise

Schmelzpunkte: Automatisches Schmelzpunktbestimmungsgerät FP1 (Mettler). –  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren: Bruker HFX-90-Gerät (90 MHz), Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3$ , interner Standard TMS. –  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren: Varian CFT-20-Gerät (20 MHz), Lösungsmittel und interner Standard  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77,05$ ), Signalzuordnungen anhand der chemischen Verschiebungen und der Aufspaltungsmuster in den  $^1\text{H}$ -gekoppelten Spektren. Hinter den chemischen Verschiebungen sind die durch direkt gebundene Protonen verursachten Multiplizitäten angegeben. Numerierung der C-Atome gemäß Schema 1. – Massenspektren: MS-9-Gerät (AEI, Manchester), 70 eV, Direkteinlaß.

Die Darstellung von *Acetessigsäure-neopentylester* (**1a**), *Acetessigsäure-(trimethylsilylmethyl)-ester* (**1b**),  $\beta$ -*Aminocrotonsäure-neopentylester* (**2a**) und  $\beta$ -*Aminocrotonsäure-(trimethylsilylmethyl)-ester* (**2b**) erfolgte gemäß Lit. [2].

### (Z)-2-(3-Nitrobenzyliden)-acetessigsäure-neopentylester (**3a**)

Eine Lösung von 17,22 g (0,1 mol) **1a**, 15,11 g (0,1 mol) 3-Nitrobenzaldehyd, 0,35 g (4 mmol) Piperidin und 1,2 g (20 mmol) Eisessig in 100 ml Benzol wird so lange am Wasserabscheider erhitzt, bis die  $\text{H}_2\text{O}$ -Kondensation abgeschlossen ist. Nach dem Abkühlen wäscht man das Reaktionsgemisch viermal mit halbgesättigter wässriger NaCl-Lösung und trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit 100 ml Ether aufgeköcht. Danach läßt man zunächst 24 h bei Raumtemp. und weitere 24 h bei  $-10^\circ\text{C}$  stehen, saugt die Kristalle ab, engt die Mutterlauge ein und isoliert auf die gleiche Weise weiteres Produkt. Gesamtausbeute des intensiv gelb gefärbten Rohproduktes 20,9 g (68%). Fünfmaliges Umkristallisieren aus Ether liefert blaßgelbe Kristalle vom Schmp.  $82^\circ\text{C}$ . –  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 0,89$  (s, 9H, C– $\text{CH}_3$ ), 2,47 (s, 3H, CO– $\text{CH}_3$ ), 3,98 (s, 2H, O– $\text{CH}_2$ –C), 7,4–8,3 (m, 5H, Aromaten-H und  $-\text{CH}=\text{C}$ ). –  $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta = 193,8$  s (C-9), 167,0 s

(C-11), 148,4 s (C-3), 138,0 d (C-7,  $^1J_{\text{CH}} = 159,2$  Hz), 137,0 s (C-8), 134,9 d (C-6,  $^1J_{\text{CH}} = 162,8$  Hz), 134,8 s (C-1), 129,9 d (C-5,  $^1J_{\text{CH}} = 167,3$  Hz), 124,6 d (C-4,  $^1J_{\text{CH}} = 170,7$  Hz), 123,6 d (C-2,  $^1J_{\text{CH}} = 167,8$  Hz), 75,5 t (C-12), 31,0 s (C-13), 26,7 q (C-10), 26,2 q (C-14, C-15, C-16). – MS:  $m/e$  ( $M^+$ ) = 305.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  (305,3)

Ber. C 62,94 H 6,27 N 4,59,  
Gef. C 62,8 H 6,3 N 4,6.

*NMR-Spektren von (E)-3a* (gemessen an einer Lösung nach Einstellung des Gleichgewichtes zwischen (Z)-3a und (E)-3a):  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 0,99$  (s, 9H, C-CH<sub>3</sub>), 2,41 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-C), 7,4–8,3 (m, 5H, Aromaten-H und -CH = C-). –  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 201,7$  s (C-9), 163,7 s (C-11), 148,4 s (C-3), 137,5 d (C-7), 137,0 s (C-8), 134,7 d (C-6), 134,6 s (C-1), 129,9 d (C-5), 124,5 d (C-4\*), 124,3 d (C-2\*), 75,1 t (C-12), 31,4 s (C-13), 31,0 q (C-10), 26,3 q (C-14, C-15, C-16).

*(Z)-2-(3-Nitrobenzyliden)-acetessigsäure-(trimethylsilylmethyl)-ester (3b)*

Analog zur Darstellung von 3a durch Erhitzen einer Lösung von 18,83 g (0,1 mol) 1b, 15,11 g (0,1 mol) 3-Nitrobenzaldehyd, 0,35 g (4 mmol) Piperidin und 1,2 g (20 mmol) Eisessig in 100 ml Benzol. Ausbeute an intensiv gelb gefärbtem Rohprodukt 23,7 g (74%). Dreimaliges Umkristallisieren aus Ether liefert blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 86 °C. –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 0,04$  (s, 9H, Si-CH<sub>3</sub>), 2,46 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Si), 7,5–8,3 (m, 5H, Aromaten-H und -CH = C-). –  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 193,8$  s (C-9), 167,5 s (C-11), 148,2 s (C-3), 137,7 d (C-7), 136,9 s (C-8), 134,8 d (C-6), 134,6 s (C-1), 129,8 d (C-5), 124,4 d (C-4), 123,4 d (C-2), 59,1 t (C-12), 26,4 q (C-10), -3,5 q (C-14, C-15, C-16). – MS:  $m/e$  ( $M^+$ ) = 321.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Si}$  (321,4)

Ber. C 56,06 H 5,96 N 4,36,  
Gef. C 55,9 H 6,0 N 4,4.

*NMR-Spektren von (E)-3b* (gemessen an einer Lösung nach Einstellung des Gleichgewichtes zwischen (Z)-3b und (E)-3b):  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 0,13$  (s, 9H, Si-CH<sub>3</sub>), 2,38 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Si), 7,5–8,3 (m, 5H, Aromaten-H und -CH = C-). –  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 201,6$  s (C-9), 164,3 s (C-11), 148,2 s (C-3), 137,0 d (C-7), 136,9 s (C-8), 134,7 d (C-6), 134,5 s (C-1), 129,8 d (C-5), 124,2 d (C-4\*), 124,0 d (C-2\*), 59,1 t (C-12), 30,8 q (C-10), -3,4 q (C-14, C-15, C-16).

Die Darstellung von 2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-dineopentylester (4a) und 2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-(trimethylsilylmethyl)-ester (4b) erfolgte gemäß Lit. [2].

2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-neopentylester-5-(trimethylsilylmethyl)-ester (4c)

*Methode a*). Eine Lösung von 3,05 g (10 mmol) 3a und 1,87 g (10 mmol) 2b in 20 ml 96-proz. Ethanol wird 20 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlung auf -25 °C nutschte man das Produkt ab und isolierte weitere Kristalle durch übliche Aufarbeitung der Mutterlauge. Gesamtausbeute 4,03 g (85%).

*Methode b*). Analog zu *Methode a* durch Umsetzung von 3,21 g (10 mmol) 3b und 1,71 g (10 mmol) 2a in 20 ml 96-proz. Ethanol. Ausbeute 3,89 g (82%).

Die Rekrystallisation des gemäß *Methode a* und *Methode b* erhaltenen Produktes aus 96-proz. Ethanol liefert gelb gefärbte Kristalle, deren physikalische und chemische Eigenschaften mit denen einer authentischen Probe [2] von 4c übereinstimmen.

b) Röntgenstrukturanalysen

Die kristallographischen Daten von 4a, 4b und 4c sind in Tab. I zusammengefaßt. Die Intensitäten wurden auf einem Syntex-P2<sub>1</sub>-Diffraktometer im  $\theta$ -2 $\theta$ -Betrieb gemessen, für 4a mit Mo-K $\alpha$ - und für 4c mit Cu-K $\alpha$ -Strahlung. Die fehlgeordneten Methyl-Kohlenstoffatome in 4c [C(35)-C(37) und C(35)'-C(37)' bzw. C(55)-C(57) und C(55)'-C(57)'] wurden isotrop verfeinert. Alle anderen Nichtwasserstoffatome erhielten anisotrope Temperaturfaktoren. Um eine stabile Verfeinerung der fehlgeordneten Atome von 4c zu bekommen, war es notwendig, für die betreffenden C-C- und Si-C-Abstände folgende Annahmen zu machen:  $d(\text{C-C}) = 1,54 \pm 0,01$  Å,  $d(\text{Si-C}) = 1,88 \pm 0,01$  Å. Die dazugehörigen H-Atome der Seitenketten in 4c konnten nicht lokalisiert werden und wurden daher in der Verfeinerung nicht berücksichtigt. Die CH<sub>3</sub>-Reste in 4a wurden als starre Gruppierungen verfeinert. Die übrigen H-Atome in 4a und 4c wurden frei mit gemeinsamen isotropen Temperaturfaktoren verfeinert; die C-H-Wasserstoffatome unter der Bedingung  $d(\text{C-H}) = 1,08 \pm 0,02$  Å. Die Atomkoordinaten für 4c sind aus Tab. II zu entnehmen. Tab. III und Tab. IV geben die Bindungslängen bzw. -winkel wieder. Die analogen Tabellen für 4a können von den Autoren (W. S. S.) angefordert werden. Die kristallographischen Berechnungen wurden mit SHELX sowie mit eigenen Programmen durchgeführt.

c) Pharmakologie

Die spasmolytische Aktivität am Ba<sup>++</sup>-gereizten isolierten Meerschweinchenileum und die antihypertensive Wirkung an der renal-hypertensiven Ratte nach p. o. Applikation wurden jeweils gemäß Lit. [9] bestimmt.

- [1] 23. Mitt.: D. Wiese, R. Tacke und U. Wannagat, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1285.
- [2] R. Tacke, A. Bentlage, R. Towart, H. Meyer, F. Bossert, W. Vater und K. Stoepel, *Z. Naturforsch.* **35b**, 494 (1980).
- [3] H. Meyer, F. Bossert, W. Vater und K. Stoepel, *D. O. S.* 2 117 571 (19. 10. 1972); *C. A.* **78**, 16038q (1973).
- [4] H. Meyer, F. Bossert, W. Vater und K. Stoepel, *D. O. S.* 2 117 572 (19. 10. 1972); *C. A.* **78**, 16039r (1973).
- [5] U. Vögeli und W. v. Philipsborn, *Org. Magn. Reson.* **7**, 617 (1975).
- [6] J. B. Stothers, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, S. 284, Academic Press, New York 1972.
- [7] A. M. Triggle, E. Shefter und D. J. Triggle, *J. Med. Chem.* **23**, 1442 (1980).
- [8] A. F. Mishnev, A. E. Shvets, Ya. Ya. Bleidelis, G. Ya. Dubur, A. E. Sausin und V. K. Lusia, *Khim. Geterotsikl. Soedin* **1977**, 1229; *C. A.* **88**, 21876x (1978).
- [9] S. Kazda, B. Garthoff, H. Meyer, K. Schloßmann, K. Stoepel, R. Towart, W. Vater und E. Wehinger, *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **30**, 2144 (1980).
- [10] R. Tacke, A. Bentlage, R. Towart und E. Möller, in Vorbereitung.