

1, 4-디히드로피리딘산 유도체의 새로운 제조방법에 관한 연구

沈榮基¹ · 李湘喜 · 姜在聲* · 金完柱

한국화학연구소

* (주)삼천리화학

(1987. 10. 6 접수)

New Synthetic Route to 1, 4-Dihydropyridine Monoacid Derivatives

Young Key Shim¹, Sang Hee Lee, Jae Sung Kang*, and Wan Joo Kim

Korea Research Institute of Chemical Technology, Daejeon 302-343, Korea

*Samchully Pharm. Co., Ltd., Seoul 150-010, Korea

(Received October 6, 1987)

요약. 의약적으로 매우 유용한 1, 4-디하이드로피리딘 3, 5-디카르복실산 에스테르의 중간체인 1, 4-디히드로피리딘 모노 유기산(V)을 알릴에스테르(IV)에 팔라듐 아세테이트 촉매를 사용하여 94%의 높은 수율로 얻었으며 이 중간체를 사용하여 2-(N-벤질-N-메틸아미노) 에틸메틸 2, 6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1, 4-디히드로피리딘-3, 5-디카르복실산 에스테르(VII) 및 그 유도체들을 70~85%의 좋은 수율로 합성하였다.

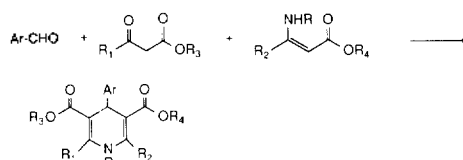
ABSTRACT. A novel synthetic route to 1, 4-dihydropyridine mono carboxylic acid derivatives is described. Allyl methyl 2, 6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylate (IV) was treated with Pd(OAc)₂ in dioxane for 30 min at 110°C with reflux to give the mono acid compound(V) in 94% yield. The mono acid intermediate was converted to 2-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl methyl 2, 6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylate (VII) (Nicardipine) and their derivatives in 70~85% yield.

1. 서 론

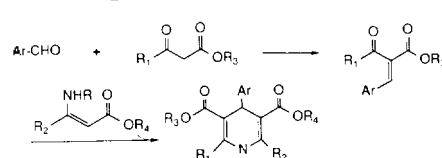
1968년 Bayer에서 처음 Nifedipine을 개발한 이후 수 많은 calcium channel antagonists가 개발되어 왔다¹. 주로 Hantzsch 반응²에 의하여 손쉽게 1, 4-디히드로피리딘 유도체를 합성하여 왔으나 3과 5 위치에 있는 에스테르기가 서로 다른 화합물이 더 유효한 약효가 있는 것으로 나타난 이후 이러한 비대칭화합물을 만들기 위해 여러 합성 방법이 연구되어 왔다. 그 방법으로는 적당한 에스테르기를 갖고 있는 아세트산 에스테르와 다른 에스테르기를 갖고 있는 아미노 크로토네이트를 벤즈알데히드와 반응시키는 이른바 Hantzsch reaction³, 아세트산 에스테르와 벤즈알데히드를 먼저 반응시켜 벤질리텐을

만들고 아미노크로토네이트를 반응 시키는 것⁴, 그리고 금속 알콕시드등을 이용해 한쪽의 에스테르만을 치환하는 방법⁵ 등이 알려졌다.

Hantzsch reaction



Knoevenegal reaction

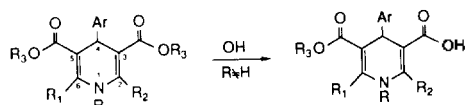


Transesterification reaction

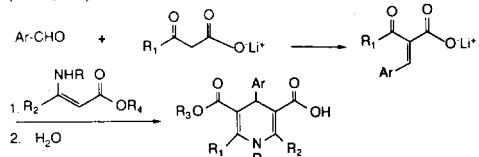
한편 비대칭 화합물일 경우 4번 탄소가 일반적으로 S-형인 것이 R-형인 것보다 약효가 우수한 것으로 알려져서⁶ 순수한 광학 이성질체를 갖는 유도체의 합성이 관심의 대상이 되어 왔다. 또한 모노 유기산의 라세믹 혼합물은 비대칭 아민을 이용해 분리가 가능하므로⁷ 손쉽게 mono acid 중간체를 합성하려는 노력이 계속되어 왔다.

그러나 에스테르기의 산 또는 염기 가수분해는 특히 1번 탄소가 2급으로 되어 있는 한 매우 어려우며⁸ (보기 1) acetoacetic acid의 lithium salt를 이용해 벤질리덴을 거쳐 1,4-디히드로피리딘 유도체를 합성하는 것도 발표되었으나⁹ (보기 2) 일반화되지 못하고 있다. 한편 Iwanami¹⁰ 등이 다양한 아민 알코올로 에스테르 치환 반응을 하던중 1-디메틸아미노-2-프로판올을 이용하여 치환반응을 시도한 결과 예상했던 치환반응 대신 mono acid 화합물이 우연히 얻어져 mono acid 화합물의 새로운 합성법으로 현재 사용되고 있다 (보기 3). 그러나 이 경우에도 1번 질소는 보호되어야만 하며 43%의 수율로 밖에 mono acid를 얻지 못하였다.

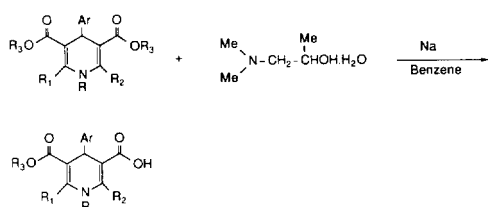
(보기 1)



(보기 2)



(보기 3)



본 연구실에서는 mono acid 중간체의 합성을 시도해 오던중 유기산 보호로 알릴 에스테르를^{11,12} 사용해 본 결과 손쉽게 높은 수율로 mono acid 중간체를 얻을 수가 있어서 그 결과를 여기에 기술 하고자 한다 (Scheme 1).

실 험

실험에 사용한 시약은 모두 미국 Aldrich 일급 및 특급시약을 사용하였으며 NMR은 Varian EM360A NMR Spectrometer를 사용했고 융점 측정기는 Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus로 측정했으며 원소분석은 Perkin Elmer 240C Elemental Analyzer로 했다.

2.1 1,4-디히드로피리딘 알릴 에스테르 유도체의 합성

(예 1) 알릴 에틸 2,6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실산에 스테르의 합성.

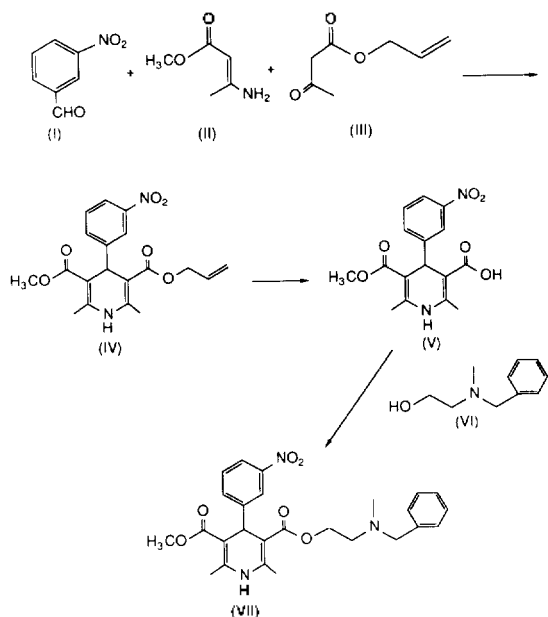
아세트산알릴에스테르(III) 5.7g(40mmol)과 3-아미노크로톤산 메틸에스테르(II) 4.6g(40mmol) 및 메타-니트로벤즈알데히드(I) 6.04g(40mmol)을 이소프로필알코올 30ml에 용해시키고 6시간동안 가열 환류시켰다. 상기 반응용액을 감압하에서 농축시키고 아세톤/석유에테르용액에서 재결정한 결과, 황색 고체상인 상기 목적 화합물(IV)을 얻었다. 수율 : 11.2g(75%), 융점 : 129~130°C.

NMR(CDCl₃) δ 2.33(s, 6H, -CH₃), 3.60(s, 3H, -OCH₃), 4.46(d, 2H, -OCH₂-), 5.65(m, 2H, =CH₂), 5.20(s, 1H, -C₄-H), 5.65(m, 2H, -CH=), 6.15(s, 1H, =NH), 7.24~7.97(m, 4H, 방향족).

Anal. Calcd. for C₁₉H₂₀N₂O₆ : C, 61.29; H, 5.40; N, 7.50; Found : C, 61.31; H, 5.47; N, 7.46.

(예 2) 알릴 에틸 2,6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실산에스테르의 합성

(예 1)과 같은 방법으로 반응시켜 판크로마토그래피용 실리카젤에 5% 아세트산에틸(염화메틸렌클로라이드) 용매를 이용하여 판크로마토그



Scheme 1.

래피해서 목적 생성물을 얻었다. 수율: 68%,
용점: 124~126°C (Lit. 14, 126°C).

NMR(CDCl₃) δ 1.17(*t*, 3H, -CH₃), 2.27(*s*, 6H, -CH₃), 3.98(*q*, 2H, -OCH₂-), 4.83~5.27(*m*, 4H, -CH-CH₂, -C₄-H), 6.23(*b*, 1H, -NH), 7.0~8.03(*m*, 4H, 방향족).

(예 3). 알릴 이소프로필 2,6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실산 에스테르의 합성.

(예 1)과 같은 방법으로 반응시켜 같은 용매를 사용해 판크로마토그래피하여 목적 생성물을 얻었다. 수율: 69%, 용점: 96~97°C.

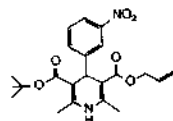
NMR(CDCl₃) δ 1.03(*d*, 3H, -CH₃), 1.20(*d*, 3H, -CH₃), 2.27(*s*, 6H, -CH₃), 4.40(*d*, 2H, -OCH₂-), 4.80~5.23(*m*, 5H, -OCH, -C₄-H, -CH=CH₂), 6.07(*b*, 1H, =NH), 7.07~8.00(*m*, 4H, 방향족).

Anal. Calcd. for C₂₁H₂₄N₂O₆: C, 62.99; H, 6.04; N, 7.00; Found: C, 63.12; H, 6.08; N, 6.91.

(예 4) 알릴 *t*-부틸 2,6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실산 에스테르의 합성

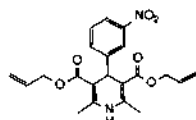
(예 1)과 같은 방법으로 반응시키고 판크로마토그래피하여 oil 상의 디히드로피리딘 유도체를 얻었으나, NMR에 의하면 목적생성물과 디알릴 에스테르가 3:2로 섞여 있는 혼합물이었으며, 5% 아세트산에틸 (염화메틸렌클로라이드), 30% 아세트산에틸 (톨루엔), 20% 아세트산에틸 (시클로헥산) 등 여러 혼합용매를 이용해 판크로마토그래피를 시도했으나 분리가 되지 않았다¹³.

알릴 *t*-부틸에스테르 유도체



NMR(CDCl₃) δ 1.33(*s*, 9H, *t*-bu), 2.30(*s*, 6H, -CH₃), 4.43(*d*, 2H, -OCH₂-), 4.83~5.20(*m*, 4H, -CH=CH₂, -C₄-H), 6.0~6.30(*b*, 1H, =NH), 7.0~8.07(*m*, 4H, 방향족).

디알릴에스테르 유도체



NMR(CDCl₃) δ 2.30(*s*, 6H, -CH₃), 4.43(*d*, 4H, -OCH₂-), 4.83~5.20(*m*, 7H, -CH=CH₂, -C₄-H), 6.0~6.30(*b*, 1H, =NH), 7.0~8.07(*m*, 4H, 방향족)

2,2 1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실산 모노 에스테르의 합성

(예 1). 5-메톡시카르보닐-2,6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실산의 합성 (방법 1).

알릴 메틸 2,6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실산 에스테르 (IV) 7.29g(20mmol)을 디옥산 200ml에 녹인 후 팔라듐아세테이트 23mg(0.1mmol)과 암모늄포름산 630mg(10mmol), 트리페닐포스핀 262mg(1mmol)을 넣고 30분간 가열 환류시킨다.

용액을 실온으로 식힌 후 셀라이트층을 이용해 팔라듐촉매를 제거하고 여과액을 감압증류한다. 염화메틸렌클로라이드 30ml를 가하여 10분간 교반한 후 냉장고에 1시간 방치하였다가 여과하여

목적생성물(V) 5.1g을 얻었다. 여과액을 2%메탄올(염화메틸렌클로라이드)로 관크로마토그래피하여 목적생성물 1g을 더 얻었다. 수율: 6.1g (94%), 용점: 197~198°C(Lit. 7, 196~197°C).

NMR(DMSO-d₆) 2.3(s, 6H, -CH₃), 3.53(s, 3H, -OCH₃), 5.0(s, 1H, -C₄-H), 7.27~7.98(m, 4H, 방향족), 8.76(br, 1H, -COOH).

(예 2). 5-메톡시카르보닐-2,6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실산의 합성(방법 2).

알릴 메틸-2,6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실산 에스테르(IV) 729mg(2mmol)을 디옥산 20ml에 녹인후 염화팔라듐클로라이드 7mg(0.04mmol)과 암모늄포름산 252mg(4mmol) 트리페닐포스핀 105mg(0.4mmol)을 넣고 15시간 가열 환류시킨다. 용액을 실온으로 식힌후 셀라이트층을 이용해 팔라듐층매를 제거하고 여과액을 감압증류한다. 염화메틸렌클로라이드 10ml를 가하여 10분간 교반한 후 냉장조에 1시간 방치하였다가 여과하여 목적생성물(V) 382mg을 얻었다.

여과액을 2%메탄올(염화메틸렌클로라이드)로 관크로마토그래피하여 목적생성물 20mg을 더 얻었다. 수율: 402mg(62%), 용점 및 NMR 수치는 방법 1에서 얻은 화합물과 같다.

2.3 모노 유기산을 이용한 2,6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실산 에스테르 유도체의 합성.

(예 1) 2-(N-벤질-N-메틸아미노) 에틸 메틸 2,6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실산 에스테르의 합성.

5-메톡시카르보닐-2,6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실산(V) 100mg(0.3mmol)을 무수염화메틸렌클로라이드 10ml와 무수 N,N-디메틸포름아미드 2ml(26mmol)의 혼합 용액에 넣은후 빙냉하에서 염화티오닐 0.07ml(0.96mmol)를 가하여 1시간 반동안 교반한 후 2-(N-벤질-N-메틸아미노) 에탄올(VI) 0.07ml(0.43mmol)를 가하여 1시간 반 동안 교반한다. 반응용액을 5% 염산용액으로 세척한 후 건조하고 감압 증발시킨 다음에 잔류물질을 아

세트산에틸에 용해시키고 냉각기서 하룻밤 동안 교반시켜서 생성된 결정을 아세톤으로 재결정한 결과, 순수한 상기 목적화합물(VII)의 염산염을 얻었다. 수율: 120.8mg(85%), 용점: 137~139°C(Lit. 10, 135~138°C).

NMR(CDCl₃) δ 2.19(s, 3H, =NCH₃), 2.33(s, 6H, -CH₃), 2.61(t, 2H, -CH₂N=), 3.48(s, 2H, -CH₂Ph), 3.63(s, 3H, -OCH₃), 4.16(t, 2H, -OCH₂-), 5.10(s, 1H, -C₄-H), 6.30(s, 1H, =NH), 7.17~8.10(m, 9H, 방향족).

(예 2). 에틸 이소프로필 2,6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실산 에스테르의 합성

이소프로필 알코올을 사용하여 위와 같은 방법으로 반응시키고 5%아세트산에틸(염화메틸렌클로라이드) 용매를 이용해 관크로마토그래피하여 목적생성물을 얻었다. 수율: 87%, 용점: 147~149°C(Lit. 14, 148°C).

NMR(CDCl₃) δ 1.17(t, 3H, -CH₃), 2.30(s, 6H, -CH₃), 3.58(s, 3H, -OCH₃), 4.0(q, 2H, -CH₂-), 5.0(s, 1H, -C₄-H), 6.33(b, 1H, =NH), 7.07~8.10(m, 4H, 방향족)

결 론

알릴 에스테르로 유기산을 보호한 다음 팔라듐 촉매로 모노 유기산을 만드는 새로운 방법은 매우 효율적이어서 의약적으로 유용한 1,4-디히드로피리딘 디카르복실산 에스테르 화합물을 손쉽게 얻을 수 있게 되었으며, 이 모노 유기산 중간체를 이용한 다양한 calcium channel antagonis의 합성 뿐만 아니라 이 분야 화합물의 순수한 광학 이성질체 화합물 합성이 용이하게 되었다.

인 용 문 헌

1. J. Prous, P. Blancafort, J. Castancer, M.N. Serradell, and N. Mealy, *Drugs of the Future*, **6**, 427 (1981).
2. (a). A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **215**, 1 (1982); (b). U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.*, **72**, 1 (1972).

3. M. Iwanami, M. Murakami, K. Takashi, M. Fujimoto, T. Shibanuma, R. Kawai, and T. Takenaka (Yamanouchi Pharm. Co., Ltd.), *Japan Kokai*, **74**, 109, 384
4. E. Knoevenagel, *Chem. Ber.*, **31**, 738 (1898).
5. M. Nencioni (prodotti Chimici Alimentari S. P.A), Belg. BE 900, 207.
6. K. Tamazawa, H. Arima, T. Kojima, Y. Isomura, M. Okada, S. Fujita, T. Furuya, T. Takenaka, O. Inagaki, and M. Terai, *J. Med. Chem.*, **29**, 2504 (1986).
7. T. Shibanuma, M. Iwanami, K. Okuda, T. Takenaka, and M. Murakami, *Chem. Pharm Bull.*, **28**, 2809 (1980).
9. C. J. Biswas and T. B. Rogers, *Biochem. Biophys. Res. Chem.*, **134**, 922 (1986).
10. M. Iwanami, T. Shibanuma, M. Fujimoto, R. Kawai, K. Tamazawa, T. Takenaka, K. Takahashi, and M. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1426 (1979).
11. J. Tsuji and T. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.*, 613 (1979).
12. P. D. Jeffrey and W. McCombie, *J. Org. Chem.*, **47**, 587 (1982).
13. 비대칭 화합물이 얻어지는 것이 일반적이거나 [Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **20**, 762 (1981)] 이 경우에 있어서 디알릴에스테르 부산물은 알릴 3-아미노크로토네이트 두 분자가 3-니트로 벤즈알데히드와 축합하여 얻어진 것으로 생각한다. 대칭화합물이 얻어지는 예와 그 반응 메카니즘이 *J. Chem. Soc.* 413 (1943)에 기술되어져 있다.
14. H. Meyer, F. Bossert, E. Wehninger, K. Stoepel und W. Vater, *Arzneim.-Forsch.*, **31**, 407 (1981)