

1,4- 디하드로피리딘 산류의 합성(II)

서정진 · 홍유화

유한양행 중앙연구소

(Received May 27, 1989)

Synthesis of 1,4-Dihydropyridine Carboxylic Acids (II)

Jung Jin Suh and You Hwa Hong

Yuhan Research Center #27-3 Tangjeong-Dong, Kunpo-Si, Kyonggi-Do, Korea

Abstract—2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester methyl iodide salt (7a) was hydrolyzed by treatment with NaOH in aqueous EtOH solution to give 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid mono methyl ester (2b) in 88% yield. By the same procedure, 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-mono isopropyl ester (2c), 2,6-dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-mono methyl ester (2d), 2,6-dimethyl-4-(2',3'-dichlorophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-mono methyl ester (2e) and 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid (2f) were obtained from the methyl iodide salts in 91-98% yield.

Keywords □ 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl-5-(2'-methylthio) ethyl ester methyl iodide salt, hydrolyze, 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid mono methyl ester, 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-mono isopropyl ester

1,4-Dihydropyridine 화합물은 중요한 생리활성을 갖고 있으므로 수많은 물질들이 합성되어 약으로 개발되고 있다.¹⁻³⁾ 특히 Nifedipine 은 현재 세계적으로 널리 사용되고 있는 calcium channel antagonist 로서 효과를 인정받고 있다.⁴⁾ 이에 힘입어 20여년간 유용한 1,4-dihydropyridine 유도체들이 연구개발되고 있는데 3위치와 5위치에 있는 ester 기가 서로 다른 화합물들이 약효가 더 우수한 점 등 장점이 많아 이러한 비대칭 화합물을 합성하기 위한 노력이 경주되어 Nicardipine⁵⁾ 등 많은 비대칭 ester 유도체가 개발되었다. 1,4-Dihydropyridine 의 합성은 적당한 ester 기를 갖고 있는 acetoacetic acid 와 aminocrotonate 를 benzaldehyde 와 반응시키는 Hantzsch reaction 에 의한 것이 일반적이는데 ester 가 대칭인 경우에는 양호한 수율로

용이하게 합성되는 것이 보통이나 3, 5위치의 ester 기가 서로 다른 비대칭인 경우에는 기대하는 결과를 얻기 어려운 경우가 많다.

그러므로 1,4-dihydropyridine 의 비대칭 ester 의 효과적인 합성방법으로서 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid mono ester 를 중간체로서 이용하게 되었다. 1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid mono ester 의 합성방법은 다음과 같이 요약될 수 있다.

1) 대칭성 diester 류의 alkali 가수분해로서 Loev 등⁶⁾은 화합물 1a 를 EtOH 용액 중에서 KOH 로 가수분해하여 화합물 2a 를 단지 2%의 수율로 얻었고, Hiroyuki 등⁷⁾은 화합물 1b 를 DMSO 중에서 NaOH 로 가수분해하여 양호한 수율로 화합물 2b 를 합성하였으나 다량의 DMSO 와 CHCl₃를

사용하였다.

2) 1위치가 보호된 대칭성 diester 류를 이용한 방법으로서 Shibamura 등⁸⁾은 화합물 1c를 Na와 1-dimethylamino-2-propanol로 가수분해한 후 다시 HCl로 1위치의 보호기를 제거하고 chromatography에 의하여 화합물 2b를 43%의 수율로 얻을 수 있었다.

3) 비대칭성 diester 를 가수분해하는 방법으로서 Wehinger 등⁹⁾은 화합물 1d를 dimethoxyethane 수용액 중에서 NaOH로 가수분해하여 화합물 2b의 조생성물을 81%의 수율로 얻었다.

Hisao 등¹⁰⁾은 화합물 1e를 건조 CHCl_3 용액 중에서 $(\text{CH}_3)_3\text{SiI}$ 로 선택적으로 가수분해하여 30%의 수율로 화합물 2b를 얻었다.

Hideki 등¹¹⁾은 Hisao 등의 방법에서 $(\text{CH}_3)_3\text{SiI}$ 대신 toluene 중에서 25% HBr in HAc로 가수분해하여 30%의 수율로 생성물을 얻었다.

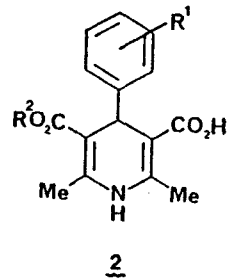
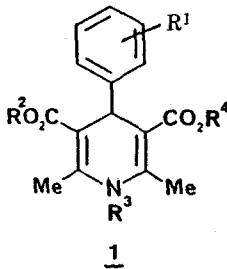
Shim 등¹²⁾은 화합물 1f를 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 나 PdCl_2 같은 촉매를 사용하여 화합물 2b를 60~90%의 수율로 얻었다.

4) 기타의 방법으로서 Biswas 등¹³⁾은 매우 복잡

한 조작을 통하여 화합물 2b를 합성하였다.

위에서 설명한 합성방법은 3)의 Wehinger 등의 방법 이외에는 수율이 낮거나 조작이 복잡한 점 등 특정한 1,4-dihydropyridine monocarboxylic acid의 제조에 제약이 되고 있다. 저자 등은 완화된 조건에서 선택적인 가수분해를 목적으로 phenylsulfinylethyl기¹⁴⁻¹⁶⁾를 포함하는 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 5-(2'-phenylsulfinyl)ethyl 3-methyl diester (1g), methylsulfonylethyl기¹⁷⁾를 포함하는 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 5-(2'-methylsulfonyl)ethyl 3-methyldiester 류 또는 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3,5-bis-(2'-methylsulfonyl)ethyl ester (1h)의 가수분해에 의하여 높은 수율로 목적하는 monoacid나 diacid를 합성할 수 있었음을 보고하였다.¹⁸⁾

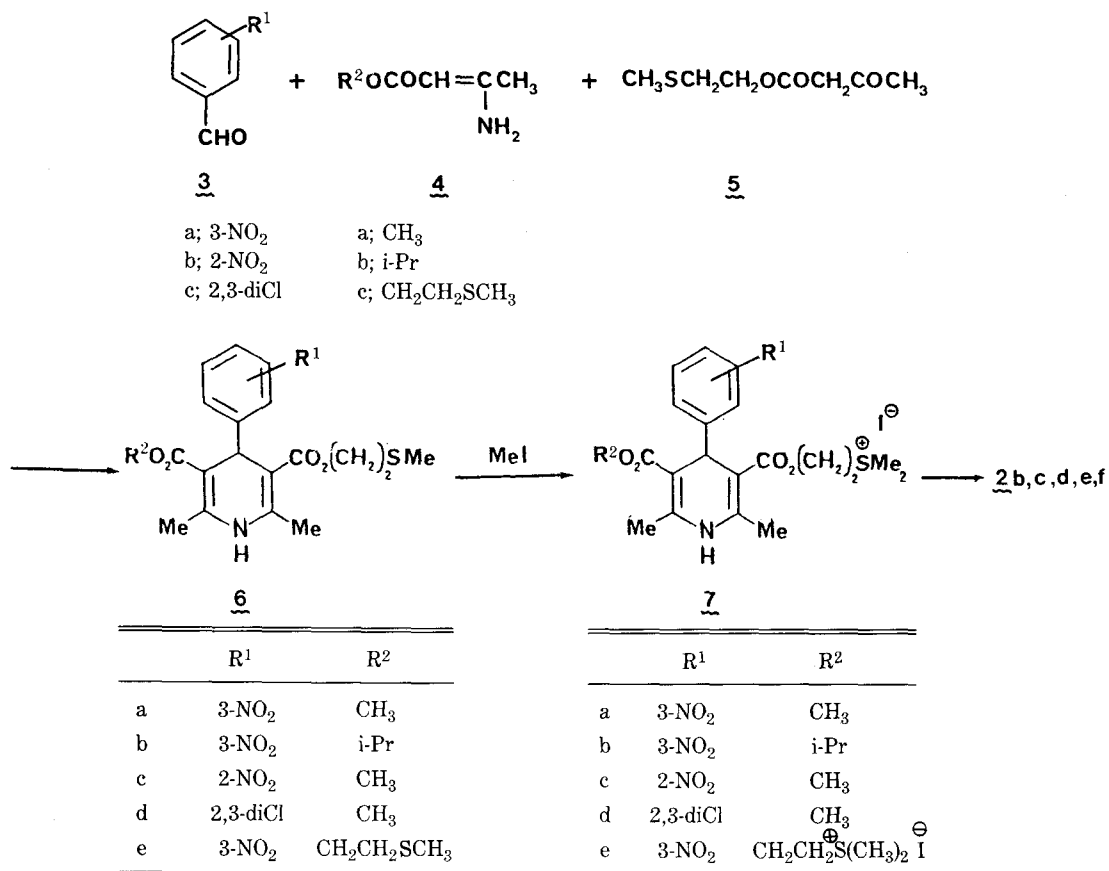
계속적인 연구로서 완화된 조건에서 선택적인 가수분해에 의하여 1,4-dihydropyridine carboxylic acid를 합성하기 위하여 2-methylthioethyl ester



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	H	Et	H	Et
b	3-NO ₂	Me	H	Me
c	3-NO ₂	Me	CH ₂ Et	Me
d	2-NO ₂	Me,Et	H	CH ₂ CH ₂ CN
e	2-NO ₂	Me,Et	H	t-Bu
f	3-NO ₂	Me	H	CH ₂ CH=CH ₂
g	3-NO ₂	Me	H	CH ₂ CH ₂ SOPh
h	2,3-NO ₂	Me, i-Pr, -CH ₂ CH ₂ SO ₂ ·CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃

	R ¹	R ²
a	H	Et
b	3-NO ₂	Me
c	3-NO ₂	i-Pr
d	2-NO ₂	Me
e	2,3-diCl	Me
f	3-NO ₂	H

Chart 1.



Scheme 1.

methyl iodide salt (7)의 alkali 가수분해를 검토하였다.

Crane 등¹⁹⁾은 dimethylethyl sulphonium iodides의 alkali 가수분해에 관하여, Mamalis 등²⁰⁾은 2-aryloxyethyl dimethyl sulphonium iodides의 분해에 대하여, Joaquina 등¹⁷⁾은 peptide 합성에서 carboxylic acid의 보호기로서 β -methylthio ethyl ester를 이용하였다.

출발물질로 사용한 2,6-dimethyl-4-substituted phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-alkyl 5-(2'-methylthio ethyl)ester (6)의 합성은 substituted benzaldehyde (3), alkyl 3-aminocrotonate (4) 및 2-(methylthio ethyl) acetoacetate (5)를 1PA 용액 중에서 가열환류시켜 합성할 수 있었다.

화합물 6a 및 6b는 결정으로 얻을 수 있었으나 mp는 문헌치보다 다소 낮았다. 6c (R¹=2-NO₂,

R²=CH₃)는 반응액을 농축 후 잔류물을 column chromatography에 의하여 분리하였으나 결정을 얻을 수 없었고 황색유상물질을 다음 반응에 사용하였다. 6d (R¹=2,3-Cl, Cl, R²=CH₃)의 경우도 column chromatography에 의하여 분리하였으나 황색유상물질만을 얻었다. 6e (R¹=3-NO₂, R²=CH₂CH₂SCH₃)는 반응액을 냉각함으로써 쉽게 결정이 얻어졌다.

화합물 6 등은 methyl iodide 용액에서 6~24시간 가열환류시키고 냉각 후 Et₂O를 가하고 교반시킨 후 여과하여 거의 정량적으로 methyl iodides (7)를 합성할 수 있었다. 화합물 7의 가수분해는 50% EtOH 수용액 중에 현탁시키고 교반하면서 N-NaOH 용액을 적가하여 pH 10~12로 조정 한 후 30분간 교반하면 투명한 용액이 되었다. 반응액을 얼음으로 냉각한 후 d-HCl를 적가하여 산석시키고 생성된 결정을 여과하고 감압하에 P₂O₅상에서

건조하여 미황색~황색의 결정은 거의 정량적인 수율로 얻을 수 있었다. 이와 같은 결과는 전보의 1g 나 1h의 가수분해에 의한 방법과 함께 1,4-dihydropyridine carboxylic acids의 선택적인 합성에 아주 유용한 것으로 판단된다. 합성 중간체들인 화합물6, 화합물7 및 목적하는 화합물 2b, 2c, 2d, 2e, 2f는 IR 및 $^1\text{H-NMR}$ spectrum에 의하여 그 구조를 확인하였다. 목적하는 화합물의 mp는 알려진 화합물의 mp와 비교적 근사했으나 예외적으로 2c의 mp는 183~185°C로써 문헌상(153°C, decomp.)과 현격한 차이가 있었다.

실 험

용점은 Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus를 사용하여 측정하였으며 IR spectrum의 측정은 Shimadzu IR-435 spectrometer로, NMR spectrum의 측정은 TMS를 표준물질로 하여 VXR-5200(200 MHz)를 사용하였다.

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-methylthioethyl ester(6a)의 합성—3-nitrobenzaldehyde(3a), methyl 3-aminocrotonate(4a) 및 2-(methylthioethyl) acetoacetate(5)를 1PA 용액 중에서 24시간 가열환류시켜 합성하였다.

수율 : 50%

용점 : 122~124°C (126°C²¹⁾)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-isopropyl 5-(2'-methylthioethyl)ester(6b)의 합성—3-nitrobenzaldehyde(3a), isopropyl 3-aminocrotonate(4b) 및 2-(methylthioethyl) acetoacetate(5)를 1PA 용액 중에서 24시간 가열환류시켜 합성하였다.

수율 : 90%

용점 : 148~149°C (154°C²¹⁾)

2, 6-Dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester(6c)의 합성—2-nitrobenzaldehyde(3b, 1.52g), methyl 3-aminocrotonate(4a, 1.15g) 및 2-(methylthio)ethyl

acetoacetate(5, 1.76g)을 1PA(30 ml) 용액 중에서 48시간 동안 가열환류시킨 후 농축하였다.

잔류물을 column chromatography(silica gel, EtOAc/n-Hexane=1:2)로 분리하여 2.3g의 황색유상물질을 얻어 다음 반응에 그대로 사용하였다.

수율 : 57.5%

2, 6-Dimethyl-4-(2', 3'-dichlorophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester(6d)의 합성—2, 3-dichlorobenzaldehyde(3c, 3.5g), methyl 3-aminocrotonate(4a, 2.4g) 및 2-(methylthio)ethyl acetoacetate(5, 3.52g)을 1PA(40 ml) 용액 중에서 24시간 가열환류시켰다. 반응액을 농축한 후 잔사를 column chromatography(silica gel, EtOAc/CHCl₃=1:2)에 의하여 분리하여 황색유상물질 7.64g을 얻었다.

수율 : 88.8%

IR(neat) cm⁻¹ : 3330(NH), 1696(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.07(s, 3H, -SCH₃), 2.31(s, 6H, -CH₃×2), 2.62(t, 2H, -CH₂-S-), 3.60(s, 3H, -OCH₃), 4.19(t, 2H, -OCH₂-), 5.44(s, 1H, C-H), 6.23(s, 1H, -NH-), 6.93-7.51(m, 3H, -Ar-H)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3, 5-bis-(2'-methylthio)ethyl ester(6e)의 합성—3-nitrobenzaldehyde(3a 3.04g), 2-(methylthio)ethyl 3-aminocrotonate(4c) 및 2-(methylthio)ethyl acetoacetate(5, 3.52g)을 1PA(40 ml) 용액 중에서 6시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후 생성된 결정을 여과하여 분리하고 MeOH로 재결정하여 6.2g의 황색결정을 얻었다.

수율 : 66.5%

용점 : 122~124°C

IR(KBr) cm⁻¹ : 3307(NH), 1692(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.12(s, 6H, -SCH₃×2), 2.37(s, 6H, -CH₃×2), 2.69(t, 4H, -CH₂S-×2), 4.23(t, 4H, -CH₂O-, ×2), 5.13(s, 1H, C-H), 6.03(s, 1H, -NH-), 7.23~8.17(m, 4H, -Ar-H)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-

(2'-methylthio)ethyl ester methyl iodide salt (7a)의 합성—2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester (6a, 2.03g)을 CH_3I (4 ml)와 혼합하고 10시간 가열환류시켰다. 실온으로 냉각한 후 Et_2O (10 ml)를 가하고 10분간 교반한 후 생성된 결정을 여과하고 감압조건하여 황색결정 2.56g을 얻는다.

수율: 93.4%

용점: 149~152°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3440(NH), 1692(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.35(d, 6H, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2.97(d, 6H, $-\text{S}(\text{CH}_3)_2$), 3.60(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.72(m, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 4.48(m, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 5.03(s, 1H, C-H), 7.53~8.08(m, 4H, $-\text{Ar-H}$), 9.16(s, 1H, $-\text{NH}-$)

2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-isopropyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester methyl iodide salt (7b)의 합성—2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-isopropyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester (6b, 1.73g)을 CH_3I (5 ml)에 가하고 6시간 동안 가열환류하고 실온으로 냉각한 후 Et_2O (10 ml)를 가하여 10분간 교반하였다. 결정을 여과하고 감압건조하여 황색결정 2.23g을 얻었다.

수율: 91.4%

용점: 65~68°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3318(NH), 1688(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.15(m, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.35(s, 6H, $-\text{CH}_3 \times 2$), 3.0(s, 6H, $-\text{S}(\text{CH}_3)_2$), 3.71(m, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 4.51(m, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 4.85(m, 1H, $-\text{OCH}$), 5.01(s, 1H, C-H), 7.68~8.02(m, 4H, $-\text{Ar-H}$), 9.18(s, 1H, $-\text{NH}-$)

2,6-Dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester methyl iodide salt (7c)의 합성—2,6-dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester (6c, 2.3g)을 CH_3I (6 ml)에 가하고 6시간 동안 환류시키고 실온으로 냉각한다. Et_2O (10 ml)를 가하고 10분간 교반하였

다. 결정을 여과하고 감압조건하여 황색결정 2.6g을 얻었다.

수율: 83.9%

용점: 120~124°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3239(NH), 1698(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.31(d, 6H, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2.86(s, 6H, $-\text{S}(\text{CH}_3)_2$), 3.28(m, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 3.44(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.38(m, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 5.51(s, 1H, $-\text{H}$), 7.51(m, 4H, $-\text{Ar-H}$), 9.16(s, 1H, $-\text{NH}-$)

2,6-Dimethyl-4-(2',3'-dichlorophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester methyl iodide salt (7d)의 합성—2,6-dimethyl-4-(2',3'-dichlorophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester (6d, 2.15g)을 CH_3I (4 ml)에 가하고 20시간 동안 가열환류시키고 실온으로 냉각한 후 Et_2O (10 ml)를 가하고 1시간 교반하였다. 생성된 결정을 여과하고 감압건조하여 황색결정 2.45g을 얻었다.

수율: 92.1%

용점: 69~73°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3418(NH), 1689(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.31(s, 6H, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2.93(s, 6H, $-\text{S}(\text{CH}_3)_2$), 3.32(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.64(m, 2H, $-\text{SCH}_2-$), 4.46(m, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 5.36(s, 1H, $-\text{H}$), 7.35(s, 3H, $-\text{Ar-H}$), 9.08(s, 1H, $-\text{NH}-$)

2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3,5-bis(2'-methylthio)ethyl ester methyl iodide salt (7e)의 합성—2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3,5-bis(2'-methylthio)ethyl ester (6e, 1.4g)을 CH_3I (5.6 ml)에 가하고 24시간 가열환류시키고 실온으로 냉각한 후 Et_2O (10 ml)를 가하고 10분간 교반하였다. 결정을 여과하고 감압건조하여 황색결정 (2.4g)을 얻었다.

수율: 98%

용점: 141~144°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3229(NH), 1696(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.37(s, 6H, $-\text{CH}_3 \times 2$), 3.0(s, 12H, $-\text{S}(\text{CH}_3)_2 \times 2$), 3.77(m, 4H, $-\text{CH}_2\text{S} \times 2$), 4.48(m, 4H, $-\text{OCH}_2- \times 2$), 5.05(s, 1H, C-H), 7.71~8.04(m, 4H, $-\text{Ar-H}$), 9.29(s, 1H, $-\text{NH}-$)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-monomethylester(2b)의 합성— 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester methyl iodide salt (7a, 0.55g)을 50% EtOH 수용액 (30 ml)에 현탁시키고 N-NaOH 용액을 적가하여 pH 10~11로 조정 한 후 30분간 교반하면 투명한 용액이 되었다. 반응액을 얼음으로 냉각한 후 d-HCl을 적가하여 산석시키고 생성된 결정을 여과하여 감압 하에서 P_2O_5 에서 건조하여 황색결정 0.29g을 얻었다.

수율: 87.9%

융점: 202~203°C (203°C, decomp⁹⁾)

IR (KBr) cm^{-1} : 3335(NH), 1674(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.3(s, 6H, $-\text{CH}_3 \times 2$), 3.8(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.0(s, 1H, C-H), 7.6~7.9(m, 4H, $-\text{Ar-H}$), 8.9(s, 1H, $-\text{NH}-$)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-monoisopropyl ester(2c)의 합성— 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-isopropyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester methyl iodide salt (7b, 0.97g)을 50% EtOH 수용액 (10 ml)에 현탁시키고 2b의 합성조작과 동일한 방법으로 황색결정 0.82g을 얻었다.

수율: 97.6%

융점: 180~183°C (153°C decomp⁹⁾)

IR (KBr) cm^{-1} : 3353(NH), 1675(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.14(m, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.31(s, 6H, $-\text{CH}_3 \times 2$), 4.77(m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.01(s, 1H, C-H), 7.67~8.06(m, 4H, $-\text{Ar-H}$), 8.96(s, 1H, $-\text{NH}-$)

2, 6-Dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-monomethyl ester(2d)의 합성— 2,6-dimethyl-4-(2'-nitro-

phenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester methyl iodide salt (7c, 1.1g)을 50% EtOH 수용액 (8 ml)에 현탁시키고 2b의 합성조작과 동일한 방법으로 황색결정 0.6g을 얻었다.

수율: 91%

융점: 177~180°C (186°C, decomp⁹⁾)

IR (KBr) cm^{-1} : 3378(NH), 1692(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.27(s, 6H, $-\text{CH}_3 \times 2$), 3.44(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.55(s, 1H, C-H), 7.51(m, 4H, $-\text{Ar-H}$), 8.84(s, 1H, $-\text{NH}-$)

2, 6-Dimethyl-4-(2', 3'-dichlorophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-monomethyl ester(2e)의 합성— 2,6-dimethyl-4-(2',3'-dichlorophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylthio)ethyl ester methyl iodide salt (7d, 1.14g)을 50% EtOH 수용액 (8 ml)에 현탁시키고 2b의 합성조작과 동일한 방법으로 처리하여 미황색결정 0.68g을 얻었다.

수율: 96%

융점: 204~208°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3405(NH), 1670(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.23(s, 6H, $-\text{CH}_3 \times 2$), 3.25(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.32(s, 1H, C-H), 7.27(s, 3H, $-\text{Ar-H}$), 8.76(s, 1H, $-\text{NH}-$)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid(2f)의 합성— 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3,5-bis(2'-methylthio)ethyl ester methyl iodide salt (7e, 0.75g)을 50% EtOH 수용액 (20 ml)에 현탁시키고 4b의 합성조작과 동일하게 처리하여 황색결정 0.3g을 얻었다.

수율: 93.8%

융점: 187~189°C (194°C, decomp. ⁹⁾)

IR (KBr) cm^{-1} : 3307(NH), 3059~2850(OH), 1677(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.27(s, 6H, $-\text{CH}_3 \times 2$), 4.97(s, 1H, C-H), 7.55~7.98(m, 4H, $-\text{Ar-H}$), 8.69(s, 1H, $-\text{NH}-$)

문헌

- 1) J. Prous, P. Blancafort, J. Castaner, M.N. Serradell, and N. Mealy, Biologically active 1,4-dihydropyridine derivatives: Drug of the future, *4*, 427 (1981)
- 2) David M. Stout and A.I. Meyers, Recent Advances in the Chemistry of Dihydropyridines, *Chem. Rev.* **82**, 223 (1982)
- 3) a) A. Sausins and G. Dubur, Synthesis of 1,4-dihydropyridines by cyclocondensation reaction, *Heterocycles*, **27**, 269 (1988)
b) A. Sausins and G. Dubur, Reaction of 1,4-dihydropyridines, *ibid.* **27**, 291 (1988).
- 4) R.A. Janis and D.J. Triggle, New Developments in Ca⁺⁺ Channel Antagonists, *J. Med. Chem.*, **26**, 775 (1983)
- 5) M. Iwanami, T. Shibamura, M. Fujimoto, R. Kawai, K. Tamazawa, T. Takenaka, K. Takahashi and M. Murakami, Synthesis of New Water-soluble dihydropyridine Vasodilators, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1426 (1979)
- 6) B. Loev and M.M. Goodman, "Hantzsch-Type" Dihydropyridines. IV (1), Carboxylic Acids, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 363 (1975)
- 7) Y. Hiroyuki and S. Kyohide, 1,4-Dihydropyridine derivatives JP 62, 178, 570 (1987)
- 8) T. Shibamura, M. Iwanami, K. Okuda, T. Takenaka, and M. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 2809 (1980)
- 9) E. Wehinger and F. Bossert, 1,4-Dihydropyridine carboxylic acids, JP 55, 64570 (1980)
- 10) Y. Hisao, K. Hideo, O. Yoshiaki, and S. Kyotaka, 1,4-Dihydropyridine monocarboxylic acid monoester derivatives. JP 61, 161, 263 (1986)
- 11) A. Hideki, O. Minoru, and T. Kazuharu, Dihydropyridine derivatives, JP 61, 40, 262 (1984)
- 12) Y.K. Shim, S.H. Lee, J.S. Kang and W.J. Kim, New Synthetic Route of 1,4-Dihydropyridine Monoacid Derivatives, *J. the Korean Chem. Soc.*, **32**(2), 144 (1988)
- 13) C.J. Biswas and T.B. Rogers, Synthesis of carboxynifedipine and its use in the preparation of an affinity resin for the 1,4-dihydropyridine receptor, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **134**, 922 (1986)
- 14) S.A. Narang, O.S. Bhanot, J. Goodchild, R.H. Wightman, and S.K. Dheer, A New General Method for the Synthesis of Phosphate-Protected Deoxyribonucleotides. IV, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6183 (1972)
- 15) R.H. Wightman, S.A. Narang and K. Itakura, A Novel Phosphate Protecting Group for Oligonucleotide synthesis, *Can. J. Chem.*, **50**, 456 (1972)
- 16) J. Smart, Combined synthesis of oligonucleotides in the deoxy series, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **39**, 972 (1974)
- 17) M. Joaquina, S.A. Amaral, G.C. Barrett, H.N. Rydon, and J.E. Willett, Polypeptides. Part XIII. The use of β -Methylthioethyl Esters for the Protection of Carbonyl group in Peptide Synthesis, *J. Chem. Soc. (C)* 807 (1966)
- 18) J.J. Suh and Y.H. Hong, Synthesis of 1,4-Dihydropyridine carboxylic acids, *YAKHAK HOE-JI*, **33**, 80 (1989)
- 19) C.W. Crane and H.N. Rydon, The Alkaline fission of Some 2-Substituted dimethylethyl sulphonium Iodides, *J. Chem. Soc.*, 766 (1947)
- 20) P. Mamalis and H.N. Raydon, The Alkaline fission of 2-Aroyloxyethyl dimethyl sulphonium Iodides: The Evaluation of Hammett's Substituent Constants for some-ortho Substituents, *J. Chem. Soc.* 1049 (1955)
- 21) E. Wehinger, F. Bossert, G. Franckowiak, A. Heise, S. Kazda, H. Meyer, K. Stoepel and R. Towart, 1,4-Dihydropyridinecarbon säureester mit schwefelhaltigen Estergruppen, ihre Herstellung and ihrer Verwendung als Arzneimittel, EP 0 001 769 (1979)