

1,4-Dihydropyridine 의 Dialkylaminomethyl 화 유도체의 합성

서정진·홍유화

유한양행 중앙연구소

(Received August 2, 1989)

Dialkylaminomethylation of 1,4-Dihydropyridine

Jung Jin Suh and You Hwa Hong

Yuhan Research Center 27-3 Tangjeong-Dong, Kunpo-Shi, 433-810 Kyonggi-Do, Korea

Abstract— When 2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-mono methyl ester(3) was reacted with dimethyl methylene ammonium chloride (5a) and K_2CO_3 in DMF, 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N,N-dimethylamino) methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (6a) was obtained in 41% yield.

As the same procedure with compound (3) and the other dialkylaminomethylating reagents (5b, c, d, e), 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N,N-diethylamino)methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methylester(6b), 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(1'-pyrrolidiny)methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (6c), 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(1'-piperidiny)methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (6d) and 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(1'-morpholinyl)methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (6e) were obtained in 28%, 49%, 48% and 18% yield respectively.

Keywords □ 2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-monomethyl ester, dialkyl methylene ammonium chloride, 2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N,N-dialkylamino) methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methylester, Dialkylaminomethylation

1,4-Dihydropyridine 화합물은 중요한 생리활성을 갖고 있어 수많은 물질이 합성개발되고 있다.¹⁻³⁾ 특히 Ca^{++} channel antagonist 로 Nifedipine⁴⁾이 출현된 이후에 1,4-dihydropyridine 의 3위치와 5 위치에 있는 ester 기가 서로 다른 비대칭 화합물들이 장점이 더 많다는 것이 알려져 Nicardipine⁵⁾과 같은 비대칭 ester 유도체가 많이 개발되고 있다. 한편 기존의 3위치나 5위치의 ester 기 중에서 하나가 ketone 이나 다른 functional group 으로 치환하는 등, 좀 더 새로운 구조를 통하여 pharmacodynamic and pharmacokinetic properties 등을 개선하려는 시도가 이루어지고 있으며 또한 5-위치에 nitro group 이 도입된 Bay-K8644는 Ca^{++} channel agonist 로 작용한다는 것이 보고되

어 이들 1,4-dihydropyridine 유도체들에 대한 새로운 구조의 생리활성 화합물을 찾는 시도가 활발히 이루어지고 있다.⁶⁻⁸⁾

저자들은 이러한 시도의 일환으로서 1,4-dihydropyridine 의 5위치가 dialkylaminomethyl 기가 도입된 새로운 유도체의 합성을 시도하게 되었다. 관련되는 연구로서 Aritomi 등은 1,4-dihydropyridine 의 2나 6위치의 methyl 기에 대한 반응으로써, dialkyl 2,6-dimethyl-4-aryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate(1a)를 5~7 당량의 paraformaldehyde 및 2급 amine 염산염과 EtOH 중에서 가열반응시켜 2,6-bis(2'-disubstituted aminoethyl) 1,4-dihydropyridine 유도체(1c)를 얻었고 같은 조건하에서 2~3당량 사용시에는 2-(2'

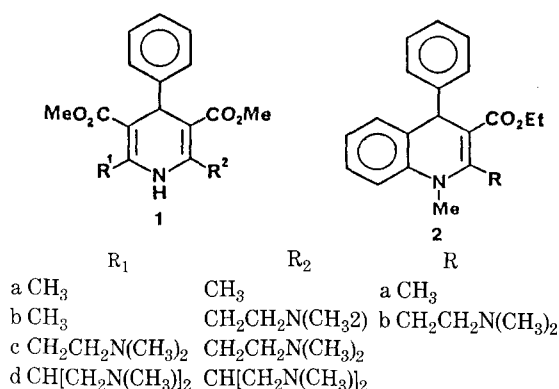


Fig. 1.

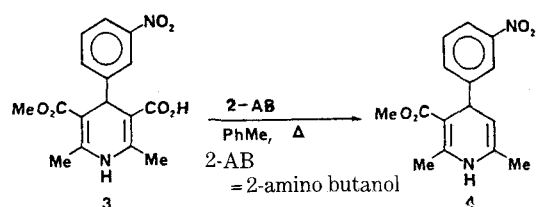
2,6-disubstituted aminoethyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine 유도체 (1b)와 2,6-bis(2'-disubstituted aminoethyl) 1,4-dihydropyridine 유도체 (1c)로 전환되었으나, 6당량을 dioxane에서 반응시키면 tetrakis(dimethylaminomethyl) 유도체 (1d)가 얻어진다고 보고하였다.⁹⁾

같은 연구자들에 의하여 ethyl 1,2-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridinecarboxylate (2a)로부터 1-methyl-2-(2-disubstituted aminoethyl) 유도체 (2b)가 합성된다고 보고하였다.¹⁰⁾ (Fig. 1)

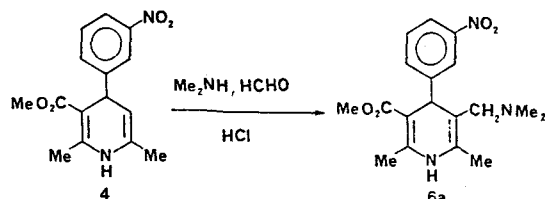
그러나 1,4-dihydropyridine 핵에 직접 dialkylaminomethyl 화 된 반응이나 이에 관련된 유도체의 합성에 관해서는 아직까지 알려진 바 없다.

1,4-dihydropyridine의 3위치를 dialkylaminomethyl 화 하기 위한 출발물질로는 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-3,5-dicarboxylic acid 3-mono methyl ester (3)과 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (4)를 사용하였으며 화합물 (4)의 합성을 화합물 (3)과 2-aminobutanol를 toluene 용액 중에서 가열하여 탈탄산 시키고 반응액을 농축한 후 silicagel column chromatography로 분리하여 황색결정으로 얻을 수 있다 (Scheme 1).

화합물 (4)를 DMF 용액에 녹이고 K_2CO_3 및 dimethyl methylene ammonium chloride (5a)를 가한 후 실온에서 교반하면 반응이 일어나나 부반응도 같이 일어나 순수하게 product 만을 분리하는 것이 곤란하였다. 2위치와 6위치의 methyl 기에도 일부 dimethylaminomethyl 화가 동시에 일어나는



Scheme 1.

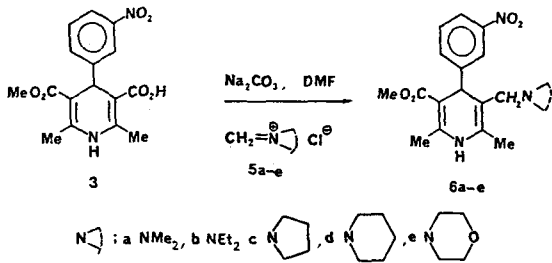


Scheme 2.

것으로 추측되었다.

화합물 (4)를 DMF에 녹이고 40% dimethylamine, 25% HCHO 용액 및 c-HCl를 가하고 2시간 교반한 후 반응액을 진공농축시켰다. 잔류물을 silica gel column chromatography로 분리하여 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N,N-dimethylamino) methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methylester (6a)를 합성할 수 있었으나 수율은 17.4%로 낮은 편이었다 (Scheme 2).

한편, 화합물 (3)을 출발물질로 하여 DMF 용액 중에서 K_2CO_3 및 dimethyl methylene ammonium chloride와 반응시키면 거의 부반응이 일어나지 않았다. 실온에서 약 10시간 반응시킨 후 EtOAc로 희석하고 물, 1% NaOH 용액 및 포화 식염수로 세척한 후 유기층을 Na_2SO_4 로 탈수한 후 농축하고 결정이 생성되면 CH_3OH 로 재결정하여 황색결정인 (6a)를 41%의 수율로 합성할 수 있었다. 이와 같은 결과는 화합물 (3)이 dimethyl methylene ammonium chloride를 공격시 탈탄산이 일어나 반응을 용이하게 하는 것으로 추정되었다. 같은 반응조건에서 dimethyl methylene ammonium chloride 대신에 diethyl methylene ammonium chloride (5b), N-methylene pyrrolidinium chloride (5c), N-methylene piperidinium chloride (5d), N-methylene morpholinium chloride (5e)를 반응시켜서 2,6



Scheme 3.

-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N,N-diethylamino) methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (6b)를 28%, 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(1'-pyrrolidinyl) methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methylester (6c)를 49%, 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(1'-piperidinyl) methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methylester (6d)를 48%, 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(1'-morpholinyl) methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methylester (6e)를 18%의 수율로 각각 합성할 수 있었다(Scheme 3).

이들 화합물은 IR 및 NMR spectra를 검토한 결과 예상하는 구조와 일치하였다.

실 험

용점은 Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus를 사용하여 측정하였으며 IR spectrum은 Shimadzu IR-435 spectrometer로 NMR spectrum은 TMS를 표준물질로 하여 Varian VXR-5200(200 MHz)를 사용하여 측정하였다.

2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-monomethylester(3)의 합성—Suh 등¹¹⁾ 방법에 따라 합성하였다.

m. p. : 204°C

IR(KBr)cm⁻¹ : 3336(NH), 1674(C=O)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.31(s, 6H, -CH₃×2), 3.60(s, 3H, CH₃O-), 5.09(s, 1H, CH), 7.63~8.

06(m, 4H, Ar-H), 8.92(s, 1H, NH)

2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(4)의 합성—2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine 3,5-dicarboxylic acid 3-monomethylester(3) 2.5g 및 2-amino-1-butanol 2.5 ml를 toluene 50 ml 용액 중에서 4시간 환류시켰다. 용매를 감압농축하고 잔류물을 silica gel column chromatography(EtOAc/n-Hexane=1:2)로 분리하여 생성된 침전물을 다시 CH₃OH로 재결정하면 황색 결정을 얻는다.

수율 : 1.53g (70.5%)

m. p. : 114~117°C

IR(KBr)cm⁻¹ : 3362(NH), 1697(C=O)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.8(s, 3H, -CH₃), 2.34(s, 3H, -CH₃), 3.54(s, 3H, OCH₃), 4.6(d, 2H, CH-CH), 5.34(s, 1H, NH), 7.3-8.1(m, 4H, Ar-H)

Dimethyl methylene ammonium chloride(5a)의 합성¹²⁾—40% dimethylamine 수용액(12.5 ml, 0.1 mole)을 빙욕상에서 냉각한다. 여기에 35% formaldehyde 수용액(4.3 ml, 0.1 mole)을 가하고 실온으로 하여 10분간 교반한다. 반응용액에 K₂CO₃를 가하여 포화시킨 후 유기층을 분리한다. 유기층을 K₂CO₃로 건조한 후 증류한다.

수율 : 5.54g (51%) bp₇₆₀82°C (ref. bp₇₆₀84°C)

Bis dimethylamino methane(5.54g, 0.054 mole)을 Et₂O(30 ml)에 용해하고 0°C로 냉각한다. 여기에 acetylchloride(4 ml, 0.054 mole)을 서서히 가하면 백색침전이 생성된다. 반응현탁액을 14시간 동안 교반한다. 백색결정을 여과하여 분리하고 감압건조한다. 수득물(4.42g, 87.2%) 동일한 방법으로 diethyl methylene ammonium chloride(5b), N-methylene pyrrolidinium chloride(5c), N-methylene piperidinium chloride(5d) 및 N-methylene morpholinium chloride(5e)를 합성하여 사용하였다.

2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N,N-dimethylamino)methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(6a)의 합성—(a) DMF(5 ml)에 K₂CO₃(0.76g, 5.5 mole)을 현탁하고 여기에 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,

4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid monomethyl ester(3, 3.32g, 10 mmole)과 dimethyl methylene ammonium chloride(5a, 0.94g, 10 mmole)을 가하고 10시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)에 희석시킨 후 물 1% NaOH 수용액 및 NaCl 포화수용액으로 세척한다. 유기층을 분취하여 Na₂SO₄로 건조하고 용매를 제거하여 황색 고체를 얻어 MeOH로 재결정한다.

수율 : 1.4g(40.6%)

m. p. : 146~149°C

IR(KBr)cm⁻¹ : 3354(NH), 1694(C=O)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.88(s, 3H, -CH₃), 2.15(s, 6H, N-(CH₃×2), 2.34(s, 3H, -CH₃), 3.56(s, 3H, OCH₃), 4.73(s, 1H, -H), 5.40(s, 1H, -NH-), 7.24-8.18(m, 4H, Ar-H)

(b) 화합물(3) 1.44g(5 mmole)을 DMF 5 ml에 녹였다. 여기에 40% dimethylamine 1.25 ml, 25% HCHO 용액을 가하고 계속해서 반응액을 교반하면서 c-HCl 1 ml를 가하였다. 반응액을 2시간 교반한 후 진공농축하였다. 잔류물을 silica gel column chromatography(EtOAc/CH₃OH=3:1)로 분리하여 황색결정을 얻었다.

수율 : 1.3g(17.4%)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N, N-diethylamino) methyl-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(6b)의 합성

수율 : 28%

m. p. : 130~132°C

IR(KBr)cm⁻¹ : 3314(NH), 1691(C=O)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.90(t, 6H, -CH₂CH₃×2), 1.8(s, 3H, -CH₃), 2.31(s, 3H, -CH₃), 2.34(q, 4H, -CH₂CH₃×2), 2.78(s, 2H, -CH₂N-), 3.56(s, 3H, -OCH₃), 4.77(s, 1H, C-H), 5.40(s, 1H, -NH-), 7.24-8.18(m, 4H, Ar-H)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(1-pyrrolidinyl) methyl-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(6c)의 합성

수율 : 1.82g(49%)

m. p. : 162~165°C

IR(KBr)cm⁻¹ : 3353(NH), 1697(C=O)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.68(m, 4H, -CH₃×2), 1.88(s, 3H, -CH₃), 2.34(s, 3H, -CH₃), 2.35(m, 4H, -N-CH₂×2), 2.86(s, 2H, -N-CH₂), 3.56(s, 3H, -OCH₃), 5.44(s, 1H, -NH-), 7.16-8.18(m, 4H, -Ar-H)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(1-pyrrolidinyl) methyl-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(6d)의 합성

수율 : 47.5%

m. p. : 121~123°C

IR(KBr)cm⁻¹ : 3353(NH), 1695(C=O)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.37(m, 6H, -CH₂×3), 1.88(s, 3H, -CH₃), 2.19(m, 4H, -N-CH₂×2), 2.34(s, 3H, -CH₃), 2.70(s, 2H, -N-CH₂-), 3.56(s, 3H, -OCH₃), 4.73(s, 1H, -C-H), 5.32(s, 1H, -NH-), 7.20-8.18(m, 4H, -Ar-H)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(1'-morpholinyl) methyl-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(6e)의 합성

수율 : 18%

m. p. : 156~160°C

IR(KBr)cm⁻¹ : 3362(NH), 1696(C=O)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.88(s, 2H, -CH₃), 2.31(s, 3H, -CH₃), 2.31(m, 4H, -N-CH₂×2), 2.74(s, 2H, -N-CH₃), 3.56(s, 3H, -OCH₃), 3.56(m, 4H, -OCH₂×2), 4.69(s, 1H, C-H), 5.63(s, 1H, -NH-), 7.24-8.18(m, 4H, -Ar-H)

문 헌

- 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 dihydropyridine, Chem. Rev., 82, 223 (1982).
- 3) Alvilis Sausins and Gunars Duburs, Synthesis of 1,4-dihydropyridines by cyclocondensation reactions, Heterocycles 27, 269 (1988)
- 4) R.A. Janis and D.J. Triggie, 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 dihydropyridines vasodilators, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1426 (1979).
- 6) M. Spedding, G.F. Difrancesco, A.K. Mir, M.A. Petty, C. Berg and M. Gittos, MDL 72567, a Dihydropyridine calcium-Antagonist, That causes Vasodilation and Direct sinus Bradycardia, *J. Cardiovas. Pharmacol.* **10**, 62 (1987).
- 7) Goe-5584-A, Annual Drug Data Report, X, 811 (1988), J. R. Prous Science.
- 8) M. Schramm, G. Thomas, R. Towart and G. Frankowiak, Activation of calcium-channel by novel 1,4-dihydropyridine 5. A new mechanism for positive inotropics or smooth muscle stimulants. *Arzneim. Forsch* **33(a)**, 1268-1272 (1983).
- 9) J. Aritomi, S. Ueda and H. Nishimura, Mannich Reaction of Dihydropyridine Derivatives. I. Reaction with secondary Amines, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 3163 (1980).
- 10) J. Aritomi, S. Ueda and H. Nishimura, Mannich Reaction of 1,4-Dihydroquinoline Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3712 (1981).
- 11) J.J. Suh and Y.H. Hong, Synthesis of 1,4-Dihydropyridine carboxylic acids, *Yakhak Hoeji* **33**, 80 (1989).
- 12) L. F. Tietze und T. Eicher, Reaktionen und synthesen in organischchemischen praktikun, Georg Thieme verlay stuttgart New York 1981 (a japanese edition translated from the German edition. page 106 and 175).