

Institut für Pharmazeutische Chemie<sup>1</sup> und Institut für Anorganische und Analytische Chemie<sup>2</sup> der Technischen Universität Braunschweig, Germany

## Benzo[*h*][1,6]naphthyridine aus 1,2-Dihydro-2-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester

K. GÖRLITZER<sup>1</sup>, M. BODE<sup>1</sup>, P. G. JONES<sup>2</sup>

Eingegangen am 6. Mai 2004, angenommen am 2. Juni 2004

Prof. Dr. K. Görlitzer, Institut für Pharmazeutische Chemie, Beethovenstraße 55, D-38106 Braunschweig  
k.goerlitzer@tu-bs.de

Pharmazie 60: 172–174 (2005)

Bei der Umsetzung von 2-Nitrobenzaldehyd mit Propiolsäuremethylester und Ammoniumacetat in Eisessig werden 2,6-Dinor-nifedipin (**1a**) und als Nebenprodukt nicht das 2,5-Dicarbonsäuredimethylester-Isomer, sondern das rac. 1,2-Dihydropyridin (DHP) **1b** gebildet, wie die Röntgenkristallstrukturanalyse beweist. Aus dem Oxidationsprodukt **2b** und dem Photoprodukt **3b** werden die Benzo[*h*][1,6]naphthyridine **4–6** synthetisiert. Die Verbindungen **6** stellen Edukte für potenzielle Antimalariamittel dar.

### Benzo[*h*][1,6]naphthyridines from dimethyl 1,2-dihydro-2-(2-nitrophenyl)-pyridine-3,5-dicarboxylate

The reaction of 2-nitrobenzaldehyde with methyl propiolate and ammonium acetate in acetic acid yields 2,6-dinor-nifedipine (**1a**) and as a by-product not the dimethyl 2,5-dicarboxylate isomer, but the rac. 1,2-dihydropyridine (DHP) **1b**, as proven by X-ray analysis. The benzo[*h*][1,6]naphthyridines **4–6** are synthesized from the oxidation product **2b** and the photo-product **3b**. The compounds **6** represent starting materials for potential anti-malarial agents.

### 1. Einleitung

Kürzlich berichteten wir (Görlitzer et al. 2004), dass bei der Dreikomponentenreaktion von Propiolsäuremethylester, 2-Nitrobenzaldehyd und Ammoniumacetat in Eisessig als Hauptprodukt das symmetrische 1,4-Dihydropyridin (DHP) **1a** und als Nebenprodukt ein 1,4-DHP-Isomer mit Methyl-ester-Gruppen in 2,5-Position durch [4 + 2]Cycloaddition des Intermediats A mit dem Propiolsäureester gebildet wird. Da uns die Konformation des 1,4-DHPs und des 2-Carbonsäureesters vom Nebenprodukt interessierte, haben wir uns um die Gewinnung von Einkristallen für die Röntgenkristallstrukturanalyse bemüht.

### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Die Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls des Nebenprodukts zeigt, dass kein unsymmetrisch substituiertes 1,4-DHP, sondern das racemische 1,2-DHP **1b** (Abb.) vorliegt. Der 1,2-DHP-Ring weist eine stark abgeflachte Halbboot-Konformation auf. Im Heterocyclus sind 5 Atome nahezu coplanar (rms-Auslenkung 0,04 Å) angeordnet, nur C-2 ragt aus dieser Ebene heraus, und zwar um 0,41 Å. Der Interplanarwinkel zum Nitrophenyl-Substituenten beträgt 87°. Die Nitro-Gruppe ist synperiplanar zum 2-H ausgerichtet. Der 3-Carbonsäureester besitzt *s-cis*-, der 5-Carbonsäureester *s-trans*-Konformation. Der NH-Wasserstoff bildet eine Wasserstoffbrücke zum Carbonylsauer-

stoffatom O-8 eines über die 2<sub>1</sub>-Schraubenachse generierten Nachbarmoleküls. Die Bindungslängen im Heterocyclus betragen: N1–C2 1,474, N1–C6 1,329, C2–C3 1,513, C3–C4 1,353, C4–C5 1,430, C5–C6 1,379 (Å, Standardabweichungen alle < 0,002 Å).

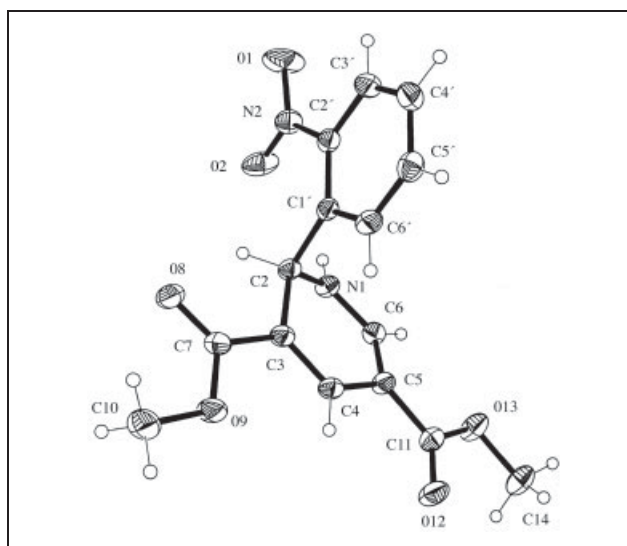
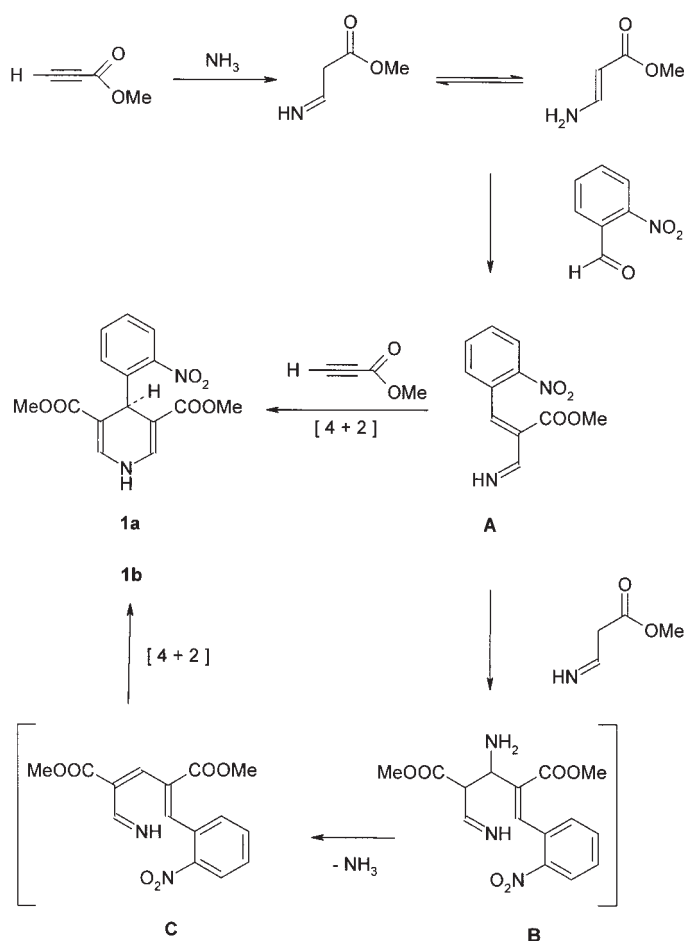


Abb. 1: Struktur der Verbindung **1b** im Kristall. Ellipsoide stellen 50%ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit dar.

Schema 1



Die Bildung des 1,4-DHP **1a** und des 1,2-DHP **1b** verläuft vermutlich über das gleiche Zwischenprodukt **A**. Die Iminobenzyliden-Verbindung **A** ist durch Knoevenagel-Reaktion des  $\beta$ -Aminoacrylsäureesters mit 2-Nitrobenzaldehyd zugänglich. Die Aza-Diels-Alder-Reaktion von **A** mit Propiolsäureester führt zu **1a**. Addition eines weiteren Moleküls  $\beta$ -Aminoacrylsäureesters an die Imino-Funktion von **A** ergibt **B**, aus dem durch Eliminierung von Ammoniak **C** entsteht, welches durch intramolekulare [4 + 2] Cycloaddition zum 1,2-DHP **1b** reagiert (Schema 1).

Bedingt durch die neue Struktur für **1b** ergeben sich für die Folgeprodukte **2b–5b** sowie **4d–5d** die in Schema 2 zusammengefassten korrigierten Formeln<sup>3</sup>. Die als Edukte für potentielle Antimalariamittel benötigten Benzo[*h*][1,6]-naphthyridine **6b** und **6d** wurden durch Erhitzen der Lactame **5b** und **5d** in Phosphoroxotrichlorid dargestellt.

### 3. Experimenteller Teil<sup>3</sup>

#### 3.1. Allgemeine Angaben

Geräte, Darstellung der Verbindungen **1b–5b**, **4d**, **5d** mit analytischen und spektroskopischen Daten vgl. Görlitzer et al (2004).

#### 3.2. Röntgenstrukturanalyse von **1b**

Numerische Einzelheiten sind in der Tabelle zusammengestellt. *Datensammlung*: Der Kristall wurde in Inertöl auf einen Glasfaden montiert und in den Kaltgasstrom des Diffraktometers gebracht (Bruker SMART 1000 CCD). Es wurde mit Mo-K $\alpha$ -Strahlung gemessen. *Strukturverfeinerung*: Die Struktur wurde anisotrop gegen F<sup>2</sup> verfeinert (Programm SHELXL-97, G.M. Sheldrick, Universität Göttingen). Das NH-Wasserstoffatom wurde frei verfeinert, andere H-Atome wurden mit einem Reitermodell oder mit starren Methyl-Gruppen berücksichtigt. Die Sauerstoffatome der Nitrogruppe wurden auf zwei alternativen Lagen mit Besetzungen 0,812, 0,188(5)

verfeinert, wobei jedoch eine dynamische Unordnung nicht ausgeschlossen werden kann.

Vollständige Daten (außer Strukturaktoren) wurden unter der Nummer CCDC-237585 (**1b**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre deponiert und können kostenlos angefordert werden vom Direktor, CCDC, 12 Union Rd., Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail: deposit@chemcryst.cam.ac.uk), oder via [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html).

#### 3.3. Dimethyl-1,2-dihydro-2-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (**1b**)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 3,51 (s, 3 H, C5-COOCH<sub>3</sub>), 3,65 (s, 3 H, C3-COOCH<sub>3</sub>), 6,13 (d, J = 2,8 Hz, 1 H, 2-H), 7,58 (dt, J = 1,5 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 4'-H), 7,62 (dd, J = 1,5 Hz, J = 7 Hz, 1 H, 4-H), 7,68 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, 6-H), 7,79 (dt, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 5'-H), 7,98 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 3'-H), 8,99 (dd, J = 2,4 Hz, J = 6,7 Hz, 1 H, NH). <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 49,33 (C-2), 50,63 (C3-COOCH<sub>3</sub>), 51,30 (C5-COOCH<sub>3</sub>), 94,33 (C-5), 109,84 (C-3), 124,16 (C-3'), 129,59 (C-4'), 130,10 (C-6'), 134,07 (C-6), 134,68 (C-5'), 136,70 (C-1'), 146,30 (C-2'), 148,05 (C-4), 164,94 (C3-COOCH<sub>3</sub>), 165,01 (C5-COOCH<sub>3</sub>). Zuordnungen durch HSQC und HMBC gesichert!

#### 3.4. Dimethyl-2-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (**2b**)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 3,69 (s, 3 H, C5-COOCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3 H, C3-COOCH<sub>3</sub>), 7,50 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 7,76 (dt, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 4'-H), 7,85 (dt, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 5'-H), 8,23 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 3'-H), 8,78 (d, J = 2 Hz, 1 H, 4-H), 9,27 (d, J = 2 Hz, 1 H, 6-H). <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 52,71 (C5-COOCH<sub>3</sub>), 52,81 (C3-COOCH<sub>3</sub>), 124,06 (C-3'), 124,74 (C-5), 124,86 (C-3), 130,00 (C-4'), 131,00 (C-6'), 133,78 (C-5'), 135,05 (C-1'), 138,70 (C-4), 147,04 (C-2'), 152,09 (C-6), 160,50 (C-2), 164,18 (C5-COOCH<sub>3</sub>), 164,38 (C3-COOCH<sub>3</sub>). Zuordnungen durch HSQC und HMBC gesichert!

#### 3.5. Dimethyl-2-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (**3b**)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 3,53 (s, 3 H, C5-COOCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3 H, C3-COOCH<sub>3</sub>), 6,60 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 3'-H), 7,64 (dt, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 4'-H), 7,90 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 8,01 (dt, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 5'-H), 8,76 (d, J = 2 Hz, 1 H, 4-H),

## Schema 2

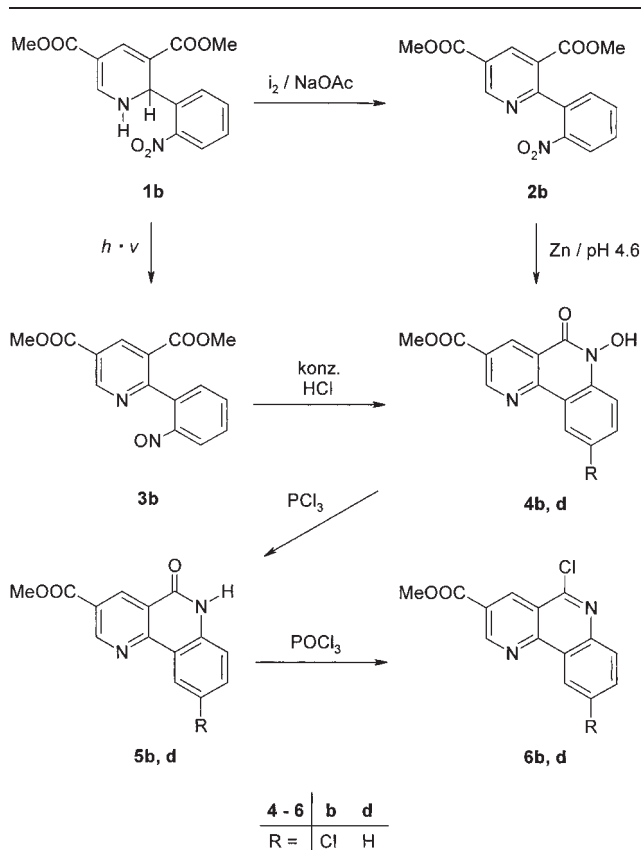


Tabelle: Röntgenographische Daten

Verbindung	1b
Formel	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
M <sub>r</sub>	318,28
Habitus	orangefarbene Tafel
Kristallgröße (mm)	0,32 × 0,27 × 0,10
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /n
Gitterkonstanten	
a (Å)	8,1524(11)
b (Å)	8,6491(11)
c (Å)	20,423(3)
α (°)	90
β (°)	92,856(5)
γ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1438,3(3)
Z	4
D <sub>x</sub> (Mg m <sup>-3</sup> )	1,470
μ (mm <sup>-1</sup> )	0,116
F (000)	664
T (°K)	133(2)
2θ <sub>max</sub>	60°
Zahl der Reflexe:	
Gemessen	16052
Unabhängig	4200
R <sub>int</sub>	0,0353
Parameter	223
Restraints	17
wR2 (F <sup>2</sup> , alle Refl.)	0,1253
R1 (F, <4σ (F))	0,0430
S	1,06
max. Δρ (e Å <sup>-3</sup> )	0,387 und -0,239

9,38 (d, J = 2 Hz, 1 H, 6-H). <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 52,50 (C5-COOCH<sub>3</sub>), 52,78 (C3-COOCH<sub>3</sub>), 107,18 (C-3'), 124,87 (C-5), 128,26 (C-3), 129,44 (C-4'), 131,32 (C-6'), 136,69 (C-5'), 137,96 (C-4), 142,21 (C-1'), 151,75 (C-6), 159,88 (C-2), 162,50 (C-2'), 164,24 (C5-COOCH<sub>3</sub>), 164,99 (C3-COOCH<sub>3</sub>). Zuordnungen durch HMBC und HSQC gesichert!

## 3.6. Methyl-9-chlor-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (4b)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin): δ (ppm) = 3,89 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7,77 (dd, J = 2 Hz, J = 9 Hz, 1 H, 8-H), 8,17 (d, J = 9 Hz, 1 H, 7-H), 8,91 (d, J = 2 Hz, 1 H, 10-H), 9,44 (d, J = 2 Hz, 1 H, 4-H), 9,64 (d, J = 2 Hz, 1 H, 2-H). <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin): δ (ppm) = 52,56 (CH<sub>3</sub>), 115,75 (CH-arom), 120,36 (C-10a), 121,97 (C-4a), 125,04 (CH-arom), 125,66 (C-9), 128,55 (C-6a), 132,74 (CH-arom), 137,65 (C-4), 138,84 (C-10b), 150,95 (C-3), 153,77 (C-2), 156,95 (C-5), 165,00 (COOCH<sub>3</sub>).

## 3.7. Methyl-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (4d)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 3,97 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7,45 (m, 1 H, 8-H), 7,80–7,82 (m, 2 H, 9-H, 10-H), 8,74 (d, J = 8 Hz, 1 H, 7-H), 9,04 (d, J = 2 Hz, 1 H, 4-H), 9,45 (d, J = 2 Hz, 1 H, 2-H), 11,69 (s, 1 H, NOH). <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 52,70 (CH<sub>3</sub>), 113,19 (CH-arom), 117,96 (C-4a), 120,45 (C-10a), 123,26 (CH-arom), 124,51 (C-10b), 124,85 (CH-arom), 132,98 (CH-arom), 136,78 (C-4), 139,08 (C-6a), 151,19 (C-3), 153,30 (C-2), 156,18 (C-5), 164,43 (COOCH<sub>3</sub>).

## 3.8. Methyl-9-chlor-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (5b)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 3,97 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, 7-H), 7,70 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,8 Hz, 1 H, 8-H), 8,53 (d, J = 2,5 Hz, 1 H, 10-H), 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, 4-H), 9,45 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, 2-H), 12,16 (s, 1 H, NH).

## 3.9. Methyl-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (5d)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 3,97 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7,35 (dt, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 9-H), 7,42 (dd, J = 8 Hz, 1 H, 7-H), 7,66 (dt, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 8-H), 8,64 (dd, J = 1 Hz, 1 H, 10-H), 8,99 (d, J = 2 Hz, 1 H, 4-H), 9,46 (d, J = 2 Hz, 1 H, 2-H), 12,06 (s, 1 H, NH).

## 3.10. Methyl-5,9-dichlorbenzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (6b)

144,4 mg (0,5 mmol) **5b** und 1,0 g PCl<sub>5</sub> werden in 20 ml POCl<sub>3</sub> gelöst. Der Reaktionsansatz wird für 8 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird der Ansatz vorsichtig in 300 ml Eiswasser eingerührt. Es wird mit 40 % NaOH-Lösung neutralisiert. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit H<sub>2</sub>O halogen- und alkalifrei gewaschen. Zur Abtrennung von evtl. noch vorhandenem Edukt oder anderen Verunreinigungen wird mittels FC (Petroläther: EtOAc 2:1) gereinigt. Ausbeute: 120 mg (78 %). Farbloser Feststoff, Schmp. 179 °C (EtOAc). IR (KBr): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 1730 (C = O, Ester), 1573, 1603 (C = N, C = C). UV (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 240 nm (4,29), 275 (4,61). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4,09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7,79 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,8 Hz, 1 H, 8-H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, 7-H), 8,99 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, 10-H), 9,24 (d, J = 2 Hz, 1 H, 4-H), 9,66 (d, J = 2 Hz, 1 H, 2-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 52,98 (CH<sub>3</sub>), 119,67 (C-4a), 124,21 (C-10), 125,52 (C-10a), 125,71 (C-3), 130,13 (C-7), 132,64 (C-8), 134,50 (C-9), 137,18 (C-4), 144,18 (C-10b), 150,47 (C-6a), 150,99 (C-5), 153,99 (C-2), 164,60 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 306 [M]<sup>+</sup> (100). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 4,85 min. C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O (316,2)

## 3.11. Methyl-5-chlorbenzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (6d)

127,1 mg (0,5 mmol) **5d** werden in 20 ml POCl<sub>3</sub> gelöst. Der Reaktionsansatz wird für 1 d rückfließend erhitzt, wobei nach 12 h nochmals 5 ml POCl<sub>3</sub> hinzugefügt werden. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **6b**. Ausbeute: 85 mg (62 %). Farbloser Feststoff, Schmp. 171 °C (EtOAc). IR (KBr): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 1729 (C = O), 1604, 1571 (C = C, C = N). UV (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 275 nm (4,47), 335 (3,09), 353 (2,83). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4,08 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7,77 (dt, J = 1,2 Hz, J = 8,2 Hz, 1 H, 8-H), 7,88 (dt, J = 1,5 Hz, J = 8,4 Hz, 1 H, 9-H), 8,10 (dd, J = 0,6 Hz, J = 8,2 Hz, 1 H, 10-H), 9,08 (dd, J = 1,2 Hz, J = 8,2 Hz, 1 H, 7-H), 9,26 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, 4-H), 9,68 (dd, J = 2,1 Hz, 1 H, 2-H). MS (EI): m/z (%) = 272 [M]<sup>+</sup> (100). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 2,38 min. C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (272,7)

<sup>3</sup> Die Nummern der von Görlitzer et al. (2004) beschriebenen Substanzen wurden beibehalten.

## Literatur

Görlitzer K, Bode M, Froberg P, Drutkowski G (2004) Benzo[c][2,7]naphthyridine aus 2,6-Dinor-nifedipin und dessen 2,5-Dicarbonsäuredimethylester-Isomer. Pharmazie 59: 15–20.