

## 1,4-디하이드로피리딘 산류의 합성

서정진·홍유화

유한양행 중앙연구소

(Received January 7, 1989)

### Synthesis of 1,4-Dihydropyridine Carboxylic Acids

Jung Jin Suh and You Hwa Hong

Yuhan Research Center #27-3 Tang jeong-Ri, Kunpo-Eup, Shiheung-Gun, Kyonggi-Do Korea

**Abstract**—2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-phenylsulfinyl) ethyl ester (10) or 2,6-Dimethyl-4-(2' or 3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-alkyl 5-(2-methylsulfonyl) ethyl ester (14a, b, c) were hydrolyzed by treatment with NaOH in aqueous EtOH solution to give 2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid monomethyl ester (4b), 2,6-Dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid monomethyl ester (4c) and 2,6-Dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid monoisopropyl ester (4d) in 80-90% yield. By the same procedure, 2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3,5-bis(2'-methylsulfonyl) ethyl ester (15) gave 2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid (4e) in 96% yield.

**Keywords** □ Synthesis, hydrolysis, 2-(phenylthio)ethyl acetoacetate, 2-(phenylsulfinyl)ethyl acetoacetate, 2-(Methylthio) ethyl acetoacetate, 2-(Methylsulfonyl) ethyl acetoacetate, 2,6-Dimethyl 1-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-phenylsulfinyl)ethyl ester, 2,6-Dimethyl-4-(2' or 3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-alkyl 5-(2-methylsulfonyl) ethyl ester

1,4-Dihydropyridine 화합물은 중요한 생리활성을 갖고 있으므로 수많은 물질들이 합성되어 약으로 개발되고 있다.<sup>1-3)</sup> 특히 Nifedipine (1)은 Bayer에 의해서 개발되어 1975년 독일에서 처음 허가된 이후에 현재 세계적으로 널리 사용되고 있는 calcium channel antagonist로서 효과를 인정받고 있다.<sup>4)</sup> 이에 힘입어 20여년간 유용한 1,4-dihydropyridine 유도체들이 연구개발되고 있는데 3위치와 5위치에 있는 ester기가 서로 다른 화합물들이 약효가 더 우수한 점 등 장점이 많아 이러한 비대칭 화합물을 합성하기 위한 노력이 경주되어 Nicardipine (2)<sup>5)</sup> 등 많은 비대칭 ester 유도체가 개발되었다.

1,4-Dihydropyridine의 합성은 적당한 ester기를 갖고 있는 acetoacetic acid와 aminocrotonate를 benzaldehyde와 반응시키는 Hantsch reaction에 의한 것이 일반적인데 ester가 대칭

인 경우에는 양호한 수율로 용이하게 합성되는 것이 보통이나 3,5위치의 ester기가 서로 다른 비대칭인 경우에는 기대하는 결과를 얻기 어려운 경우가 많다. 그러므로 1,4-dihydropyridine의 비대칭 ester의 효과적인 합성방법으로서 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid mono ester를 중간체로서 이용하게 되었다. 1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid mono ester의 합성방법은 다음과 같이 요약될 수 있다.

1) 대칭성 diester류의 alkali 가수분해로서 Loev 등<sup>6)</sup>은 2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (3a)를 EtOH 중에서 KOH로 가수분해하여 2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid mono ethyl ester (4a)를 단지 2%의 수율로 얻었으며 Hiroyuki<sup>7)</sup> 등은 2,6

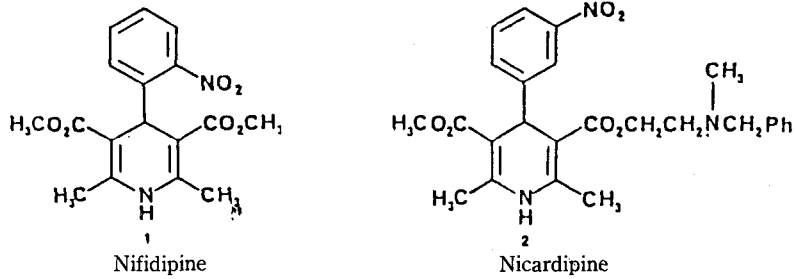
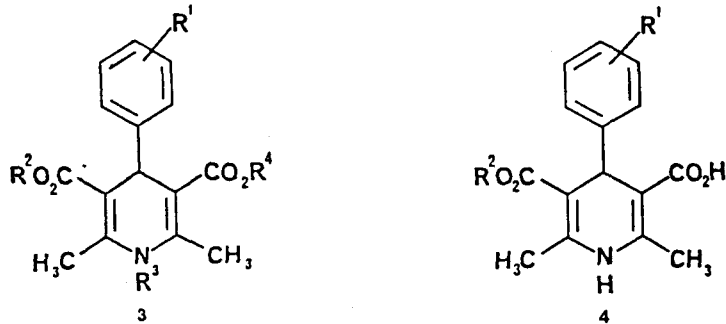


Chart 1



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
3a	H	Et	H	Et
b	m-NO <sub>2</sub>	Me	H	Me
c	m-NO <sub>2</sub>	Me	CH <sub>2</sub> OEt	Me
d	o, m-NO <sub>2</sub>	Me, Et	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN
e	o, m-NO <sub>2</sub>	Me, Et	H	t-Bu
f	m-NO <sub>2</sub>	Me	H	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
4a	H	Et
b	m-NO <sub>2</sub>	Me
c	o-NO <sub>2</sub>	Me
d	o-NO <sub>2</sub>	i-Pr
e	H	H

Chart 2

-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid dimethyl ester (3b) 을 DMSO 중에서 NaOH로 가수분해하여 양호한 수율로 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid monomethyl ester (4b)를 합성하였으나 다량의 DMSO와 CHCl<sub>3</sub>를 사용하였다.

2) 1위치가 보호된 대칭성 diester류를 이용한 방법으로 Shibamura 등<sup>8)</sup>은 2,6-dimethyl-1-ethoxymethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid dimethyl ester (3c) 를 Na와 1-dimethylamino-2-propanol로 가수분해한 후 다시 HCl로 1위치의 보호기를 제거하고 chromatography에 의하여 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid monomethyl ester (4b)를 43%의

수율로 얻을 수 있었다.

3) 비대칭성 diester를 가수분해하는 방법으로 Wehinger<sup>9)</sup> 등은 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 5-methyl 3-(2'-cyanoethyl) ester (3d)를 1,2-dimethoxyethane 수용액중에서 NaOH로 가수분해하여 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid monomethyl ester (4b)의 조생성물을 81%의 수율로 얻었다.

Hisao<sup>10)</sup> 등은 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 5-methyl 3-t-butyl ester (3e)를 건조 CHCl<sub>3</sub> 용액중에서 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si로 선택적 가수분해하여 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid monomethyl ester

(4b)를 54%의 수율로 합성하였다.

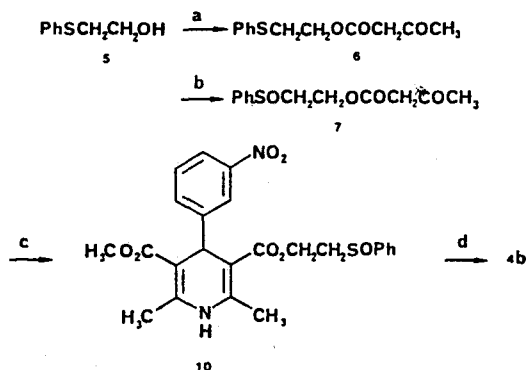
Hideki 등<sup>11)</sup>은 Hisao 등의 방법에서  $(\text{CH}_3)_3\text{SiI}$  대신 toluene 중에서 25% HBr inHAc로 가수분해하여 30%의 수율로 생성물을 얻었다.

Shim 등<sup>12)</sup>은 2, 6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 5-methyl 3-allyl diester (3f)를  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 나  $\text{PdCl}_2$  같은 촉매를 사용하여 2, 6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid mono methyl ester (4b)를 60-90%의 수율로 얻었다.

4) 기타의 방법으로서 Biswas 등<sup>13)</sup>은 acetoacetic acid (lithium salt)를 3-nitrobenzaldehyde와 반응시켜 benzylidene product를 만든 후 methylaminocrotonate와 반응시키는 매우 복잡한 조작으로 1, 4-dihydropyridine mono carboxylic acid (4b)를 합성하였다.

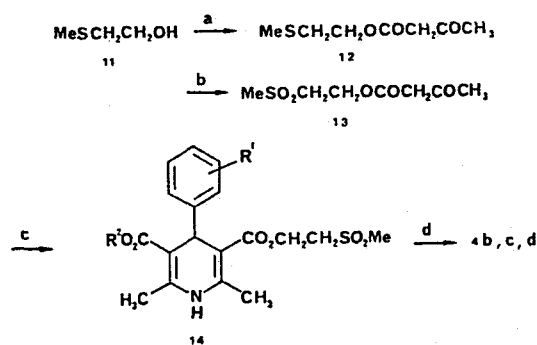
위에서 설명한 합성방법은 3)의 Wehinger 등의 방법 이외에는 수율이 낮거나 조작이 복잡한 점 등 특정한 1, 4-dihydropyridine monocarboxylic acid의 제조에 제약이 되고 있다.

저자들은 완화된 조건에서 선택적인 가수분해를 목적으로 oligonucleotides 합성에서 phosphate 보호기로 사용하는 phenylsulfinyl ethyl<sup>14-16)</sup>기를 포함하는 2, 6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 5-(2'-phenylsulfinyl) ethyl 3-methyl diester (10) 또는 carboxylic acid의 보호기로 가능한 methylsulfonyl ethyl기<sup>17)</sup>를 포함하는 2, 6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 5-(2'-methylsulfonyl) ethyl 3-methyl diester류 (14)를 합성하여 실온에서 NaOH로 가수분해한 결과 높은 수율로 목적하는 monoacids를 얻을 수 있었으며 재결정 조작이 필요하지 않을 정도로 순수하였다. 화합물 (10)의 합성은 phenylthioethanol (5)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  용액중에서  $\text{Et}_3\text{N}$ 을 촉매로 하여 diketene과 반응시켜 phenylthioethyl acetoacetate (6)를 63%의 수율로 얻었으며 이것을 *m*-chloroperbenzoic acid로 산화시켜 phenylsulfinyl ethyl acetoacetate (7)를 98%의 수율로 합성하였다. Phenylsulfinyl acetoacetate (7), 3-nitrobenzaldehyde (8) 및 meth-



a; diketene,  $\text{Et}_3\text{N}$  b; *m*-chloroperbenzoic acid  
c; *m*-nitrobenzaldehyde (8), methyl 3-aminocrotonate (9)  
d; 1) NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ -EtOH 2)  $\text{H}^+$

Scheme. 1.



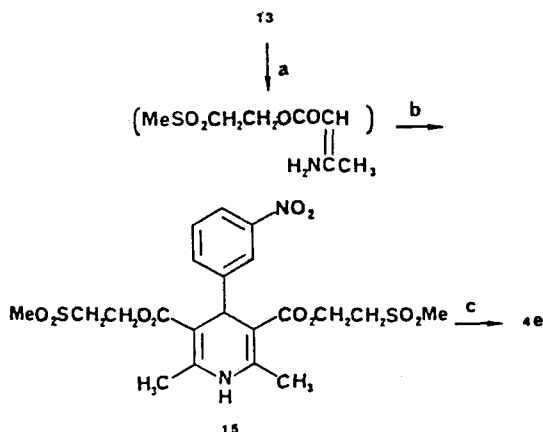
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
14a	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	Me
b	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	Me
c	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr

a; diketene,  $\text{Et}_3\text{N}$  b; *m*-CPBA,  
c; 8 (or *o*-nitrobenzaldehyde), 9  
d; 1) NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ -EtOH 2)  $\text{H}^+$

Scheme. 2.

ylaminocrotonate (9)를 EtOH에서 가열 환류시켜 2, 6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 5-methyl 3-(2'-phenylsulfinyl) ethyl diester (10)를 약 70%의 수율로 합성하였다 (Scheme 1).

또한 화합물 (14)의 합성은 methylthioethanol (11)을 상기와 같은 조건에서 diketene과 반응하여 methyl thioethyl acetoacetate (12)를 80%의 수율로 합성하였으며 이것을 *m*-chloroperbenzoic



a; NH<sub>3</sub> b; 8, 13 c; 1) NaOH H<sub>2</sub>O-EtOH 2) H<sup>+</sup>

Scheme 3.

acid로 산화시켜 methylsulfonyl ethyl acetoacetate(13)를 98%의 수율로 합성하였다. Methylsulphonyl ethyl acetoacetate(13), 3-nitrobenzaldehyde(8) 및 methyl 3-aminocrotonate(9)를 EtOH 중에서 가열 환류시켜 출발물질(14)를 24~45%의 수율로 합성하였다(Scheme 2).

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3, 5-bis-(2'-methylsulfonyl) ethyl ester(15)는 2-methylsulfonyl ethyl acetoacetate(13)의 EtOH 용액에 NH<sub>3</sub>를 가하여 2-methylsulfonyl ethyl 3-aminocrotonate를 합성한 후 이것을 3-nitrobenzaldehyde(8) 및 2-methylsulfonylethyl acetoacetate(13)와 1PA 중에서 가열 환류시켜 23%의 수율로 합성하였다. 화합물(15)를 가수분해하여 2, 6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid(4e)를 96% 수득율로 합성하였다(Scheme 3).

## 실 험

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

**2-(Phenylthio)ethyl acetoacetate(6)의 합성**—CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 ml)에 2-phenylthio-ethanol(27 ml, 0.2 mole)과 Et<sub>3</sub>N(5적)을 가하여 혼합한 후 diketene(16.5 ml, 0.21 mole)을 서서히 적가한다. 2시간 동안 실온교반한 후 2시간 동안 가열 환류한다. 반응액을 감압 농축하여 용매를 제거하고 잔유물을 감압하에 증류하여 황색액체(6)(30g, 63%; 152~155°C/0.7 torr)를 얻는다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 2.3(s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 3.12(t, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-), 3.39(s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO-), 4.27(t, 2H, -CH<sub>2</sub>O-), 7.31(5H, -Ar-H).

**2-(Phenylsulfinyl)ethyl acetoacetate(7)의 합성**—화합물(6)(2.38g, 0.01 mole)을 CHCl<sub>3</sub>(30 ml)에 용해하고 0°C로 냉각한다. 여기에 *m*-chloroperbenzoic acid(1.7g, 0.8 eq)를 가한다. 30분간 교반한 후 *m*-chloroperbenzoic acid(0.34g, 0.2 eq)를 추가하고 30분간 교반한다. 생성된 백색결정을 여과하여 제거하고 여액을 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 물, 포화식염수로 세척한 후 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조한다. 여과하고 여액을 감압 농축하여 반고형 상태로 화합물(7)을 2.7g 얻는다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>2</sub>): δ 2.27(s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 3.11(t, 2H, -SOCH<sub>2</sub>-), 3.45(s, 2H, -COCH<sub>2</sub>-), 4.54(t, 2H, -CH<sub>2</sub>O-), 7.51~7.82(*m*, 5H, -Ar-H).

**2-(Methylthio)ethyl acetoacetate(12)의 합성**—2-(methylthio)ethanol(11)을 사용하여 화합물(6)의 합성과 동일한 방법으로 합성하여 무색액체(91.5%, 89°C/0.2 torr)를 얻는다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 2.15(s, 3H, CH<sub>3</sub>S-), 2.3(s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 2.75(t, 2H, -SCH<sub>2</sub>-), 3.5(s, 2H, -COCH<sub>2</sub>-), 4.3(t, 2H, -CH<sub>2</sub>O-).

**2-(Methylsulfonyl)ethyl acetoacetate(13)의 합성**—화합물(12) 및 *m*-chloroperbenzoic acid(2.2 eq)를 사용하여 화합물(7)의 합성과 동일한 방법으로 합성하여 백색의 반고형 상태로 화합물(13)을 합성한다(85.6%).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 2.27(s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 2.29(s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-), 3.27(*m*, 2H, -CH<sub>2</sub>O), 3.54(s, 2H, -COCH<sub>2</sub>-), 4.60(*m*, 2H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

**2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-phenylsulfinyl)ethyl ester(10)의 합성**—2-

(phenylsulfinyl) ethyl acetoacetate (7) (2.54g, 0.01 mole), methyl 3-aminocrotonate (9) (1.15g, 0.01 mole), 3-nitrobenzaldehyde (8) (1.52g, 0.01 mole) 및 EtOH (30 ml)를 혼합하고 18시간 동안 가열 환류시킨다. 상기 반응용액을 빙욕에서 냉각하여 생성된 결정을 여과 분리하고 EtOH로 재결정하여 황색결정 4.84g (69.4%)을 얻는다. 용점 129~132°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3338 (NH), 1691 (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.37 (s, 6H,  $-\text{CH}_3 \times 2$ ), 3.08 (*m*, 2H,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2^-$ ), 3.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}^-$ ), 4.39 (*m*, 2H,  $-\text{OCH}_2^-$ ), 5.03 (s, 1H, C-H), 7.44~8.11 (~*m*, 9H, -Ar-H), 8.53 (s, 1H, -NH-).

이하 물질은 상기와 같은 Hantzsch reaction을 이용하여 합성한다.

**2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylsulfonyl) ethyl ester (14a)의 합성**  
수득율 (45%)

용 점: 69~71°C (74°C)<sup>18)</sup>

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3346 (NH), 1697 (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.33 (s, 6H,  $-\text{CH}_3 \times 2$ ), 2.93 (s, 3H,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.34 (*m*, 2H,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2^-$ ), 3.58 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}^-$ ), 4.40 (*m*, 2H,  $-\text{OCH}_2^-$ ), 5.05 (s, 1H, CH), 7.63~8.06 (*m*, 4H, -Ar-H), 9.10 (s, 1H, -NH-).

**2, 6-Dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylsulfonyl)ethyl ester (14b)의 합성**  
수득율: 24%

용 점: 125~127°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3326 (NH), 1707 (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.23 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.31 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.86 (s, 3H,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.32 (*m*, 2H,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2^-$ ), 3.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}^-$ ), 4.30 (*m*, 2H,  $-\text{OCH}_2^-$ ), 5.55 (s, 1H, C-H), 7.47 (*m*, 4H, -Ar-H), 9.00 (s, 1H, -NH-).

**2, 6-Dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-isopropyl 5-(2'-methylsulfonyl)ethyl ester (14c)**

수득율: 36.5%

성 상: oil

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3338 (NH), 1693 (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.04~1.23 ( $2 \times d$ , 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ), 2.38 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.40 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.93 (s, 3H,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.48 (*m*, 2H,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2^-$ ), 4.42 (*m*, 2H,  $-\text{OCH}_2^-$ ), 5.01 (*m*, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ), 5.83 (s, 1H, C-H), 6.41 (s, 1H, -NH-), 7.51 (*m*, 4H, -Ar-H).

**2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3, 5-bis-(2'-methylsulfonyl)ethyl ester (15)의 합성**—  
(methylsulfonyl) ethyl acetoacetate (13) (2.08g, 0.01 mole)을  $\text{NH}_3$  포화  $\text{CH}_3\text{OH}$  용액 (20 ml)에 용해하고 1시간 동안 교반한다. 용매를 감압 농축하여 제거한 후 생성된 미황색 고체를 EtOH (30 ml)에 용해한다. 여기에 2-(methylsulfonyl) ethyl acetoacetate (13) (2.08g, 0.01 mole)와 *m*-nitrobenzaldehyde (1.52g, 0.01 mole)을 가하고 14시간 동안 가열 환류시킨다. 용매를 감압 농축하여 제거하고  $\text{CHCl}_3$ 에 용해한 후 물, 포화식염수로 세척하고 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조한다. 여과하여 여액을 감압 농축하여 생성된 잔사에 EtOH 10 ml를 가하고 교반하여 생성된 결정을 여과 분리하고 감압하에 건조했다.

수득율: 22.8%

용 점: 129~132°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3338 (NH), 1697 (C=O),

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.33 (s, 6H,  $-\text{CH}_3 \times 2$ ), 2.93 (s, 6H,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3 \times 2$ ), 3.48 (*m*, 4H,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2^- \times 2$ ), 4.38 (*m*, 4H,  $-\text{OCH}_2^- \times 2$ ), 5.05 (s, 1H, C-H), 7.53~8.16 (*m*, 4H, -Ar-H), 9.12 (s, 1H, -NH-).

**2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-monomethyl ester (4b)의 합성**

(a) 2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-methylsulfonyl) ethyl ester (14a) (0.84g, 2 mmole)를 EtOH (10 ml)와 물 (10 ml)의 혼합용액에 현탁시킨다. 여기에 1N-NaOH 용액을 가하여 pH 10~11로 조정된 후 1시간 동안 교반한다. 반응액에 묽은 염산을 가하여 산성시켜서 생성된 황색결정을 분리한다. 이 결정을 감압하에

P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 데시케이터상에서 건조하여 황색결정 (0.58g, 84.8%)을 얻는다.

용점 : 204°C (203~204°C)<sup>9)</sup>

IR(KBr) cm<sup>-1</sup> : 3336(NH), 1674(C=O)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.31(s, 6H, -CH<sub>3</sub>×2), 3.60(s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 5.09(s, 1H, C-H), 7.63-8.06(m, 4H, -Ar-H), 8.92(s, 1H, -NH-).

(b) 2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl 5-(2'-phenylsulphonyl)ethyl ester (10)를 사용하여 상기와 같은 방법으로 조작하였다.

수득율 : 97%

이하의 물질은 상기와 같은 방법으로 Alkali 가수분해하여 얻는다.

**2,6-Dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-monomethyl ester(4c)의 합성**

수득율 : 96.4%

용 점 : 181~184°C (186°C)<sup>9)</sup>

IR(KBr) cm<sup>-1</sup> : 3378(NH), 1691(C=O)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.27(s, 6H, -CH<sub>3</sub>×2), 3.48(s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 5.55(s, 1H, C-H), 7.51(m, 4H, -Ar-H), 8.88(s, 1H, -NH-)

**2,6-Dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-monoisopropyl ester(4d)의 합성**

수득율 : 88.3%

용 점 : 180~183°C

IR(KBr) cm<sup>-1</sup> : 3336(NH), 1665(C=O)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.08(2×d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), 2.35(d, 6H, -CH<sub>3</sub>×2), 4.89(m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), 5.75(s, 1H, -C-H), 7.59(m, 4H, -Ar-H), 8.62(s, 1H, -NH-).

**2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid(4e)의 합성**

수득율 : 96.3%

용 점 : 194°C (194°C)<sup>9)</sup>

IR(KBr) cm<sup>-1</sup> : 3361(NH), 1674(C=O)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.27(s, 6H, -CH<sub>3</sub>×2), 4.97(s, 1H, C-H), 7.55-7.98(m, 4H, -Ar-H), 8.69(s, 1H, -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**, 7,427 (1981).
- 2) David M. Stout and A.I. Meyers, Recent advances in the chemistry of dihydropyridines, *Chem. Rev.* **82**, 223 (1982).
- 3) a) Alvils Sausins and Gunars Duburs, Synthesis of 1,4-dihydropyridines by cyclocondensation reactions, *Heterocycles* **27**, 1,269 (1988).  
b) Alvils Sausins and Gunars Duburs, Reactions of 1,4-dihydropyridines, *Heterocycles*, **27**, 1,291 (1988).
- 4) R.A. Janis and D.J. Triggle, New developments in Ca<sup>++</sup> channel antagonists, *J. Med. Chem.* **26**, 775 (1983).
- 5) M. Iwanami, T. Shibanuma, 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) B. Loev and M.M. Goodman, "Hantzsch-type" dihydropyridines. IV(1), Carboxylic acids, *J. Heterocyclic Chem.* **12**, 263 (1975).
- 7) Y. Hiroyuki, and S. Kyohide, 1,4-dihydropyridine derivatives *JP 62* 178,570 (1987).
- 8) T. Shibanuma, 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. Chem.* **134**, 922 (1986).
- 14) S.A. Narang, O.S. Bhanot, J. Goodchild, R.H. Wight-

- man, and S.K. Dheer, A new general method for the synthesis of phosphate-protected deoxyribo oligonucleotides, IV, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6183 (1972).
- 15) 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 XIII. The use of  $\beta$ -methylthioethyl esters for the protection of carboxyl group in peptide synthesis, *J. Chem. Soc. (C)*, 807 (1966).
- 18) E. Wehinger, F. Bossert, G. Frankowiak, A. Heise, S. Kazda, H. Meyer, K. Stoepel, and R. Towart, *EP* 0 001 769 (1979).