

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Germany

## Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus der Bildung einer 9-Hydroxy- $\beta$ -carbolin-4-carbonsäure aus dem Nifedipin-analogen Biscyanoethylester<sup>1</sup>

K. GÖRLITZER UND H. J. BALTRUSCH

Das 3-*tert*-Butyl-5-methyl-1,4-dihydropyridin(DHP)-dicarboxylat **5** reagiert mit Trifluoressigsäure (TFA) unter Abspaltung der *tert*-Butylester-Gruppe zum 1,4-DPH **6**. Die Bestrahlung von **6** mit UV-A-Licht liefert das korrespondierende Pyridin **7** und die cyclische Hydroxamsäure **10**. Das aus dem 3-*tert*-Butyl-5-(2-cyanoethyl)-1,4-DHP-dicarboxylat **12** mit TFA erhaltene 2-Cyanoethyl-1,4-DHP-carboxylat **13** reagiert mit Natronlauge zur Titelverbindung **3**.

### Investigations of the reaction mechanism concerning the formation of a 9-hydroxy- $\beta$ -carboline-4-carboxylic acid from the nifedipine analogous biscyanoethyl ester

The 3-*tert*-butyl-5-methyl-1,4-dihydropyridine(DHP)-dicarboxylate **5** reacts with trifluoroacetic acid (TFA) by elimination of the *tert*-butylester group yielding the 1,4-DHP **6**. Irradiation of **6** by UV-A-light affords the corresponding pyridine **7** and the cyclic hydroxamic acid **10**. The 2-cyanoethyl-1,4-DHP-carboxylate **13**, obtained from the 3-*tert*-butyl-5-(2-cyanoethyl)-1,4-DHP-dicarboxylate **12** by treating with TFA, reacts with sodium hydroxide solution to give the title compound **3**.

### 1. Einleitung

Bei der Reaktion des Nifedipin-analogen Bis(2-cyanoethyl)-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylats (**1**) mit Natronlauge wurde anstelle der erwarteten Eliminierung von Acrylnitril zur 3,5-Dicarbonsäure überraschenderweise ein Gemisch der 1-Hydroxy-indol-2-carbonsäure **2** und der 9-Hydroxy- $\beta$ -carolin-4-carbonsäure **3** erhalten [1].

Für die Bildung von **3** wurden alternative Reaktionsmechanismen diskutiert, bei denen als nicht isolierbare Zwischenprodukte in beiden Fällen die 2,6-Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure, aber nur in einem Falle als Folgeprodukt einer intramolekularen Redoxreaktion die 2,6-Dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridin-3-carbonsäure auftraten [1]. Zur Klärung des Reaktionsverlaufs wurden die folgenden Untersuchungen durchgeführt.

### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

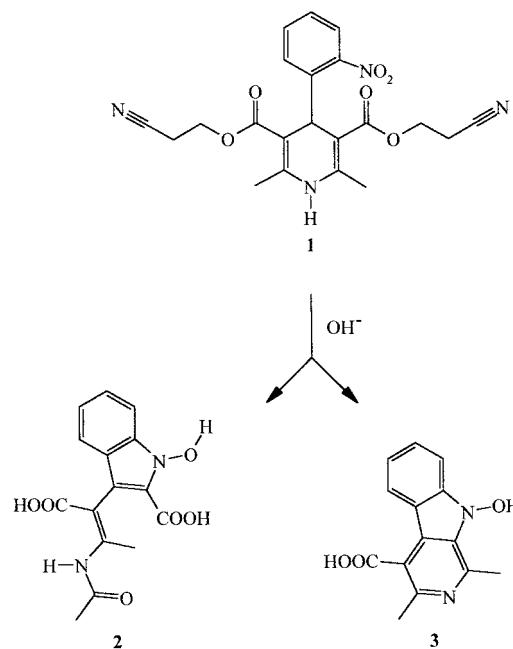
#### 2.1. Synthesen

Durch Umsetzung von  $\beta$ -Aminocrotonsäuremethylester mit *tert*-Butyl-2-(2-nitrobenzyliden)-acetoacetat (**4**) wird der unsymmetrische 1,4-DHP-3,5-dicarbonsäurediester **5** erhalten. Erwärmen von **5** mit Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan liefert unter Abspaltung von Isobuten und Kohlendioxid das Methyl-1,4-DHP-3-carboxylat **6**. Das 1,4-DHP ist oxidationsempfindlich und wird bereits beim Umkristallisieren teilweise zum korrespondierenden Pyridin **7** dehydriert. Die Umsetzung von **6** zu **7** gelingt im präparativen Maßstab unter Verwendung von Ammoniumcer(IV)-nitrat (CAN). Bei der Bestrahlung von **6** mit UV-A-Licht (315–400 nm) wird ebenfalls **7** und die cyclische Hydroxamsäure **10** isoliert. Die Hydroxamsäure **10** gibt mit Eisen(III)-chlorid eine intensive rotviolette Färbung. Die Bildung von **10** beginnt mit der photochemischen Reaktion des 4-(2-Nitrophenyl)-1,4-DHP **6** zum 4-(2-Nitroso-phenyl)pyridin **8**. Die entstandene Nitrosoverbindung **8** wird durch noch nicht umgesetztes 1,4-DHP **6** zum 4-(2-Hydroxylaminophenyl)pyridin **9** reduziert, wobei **7** entsteht. Das Hydroxylamin **9** cyclisiert spontan intramolekular mit der Esterfunktion zur Hydroxamsäure **10**.

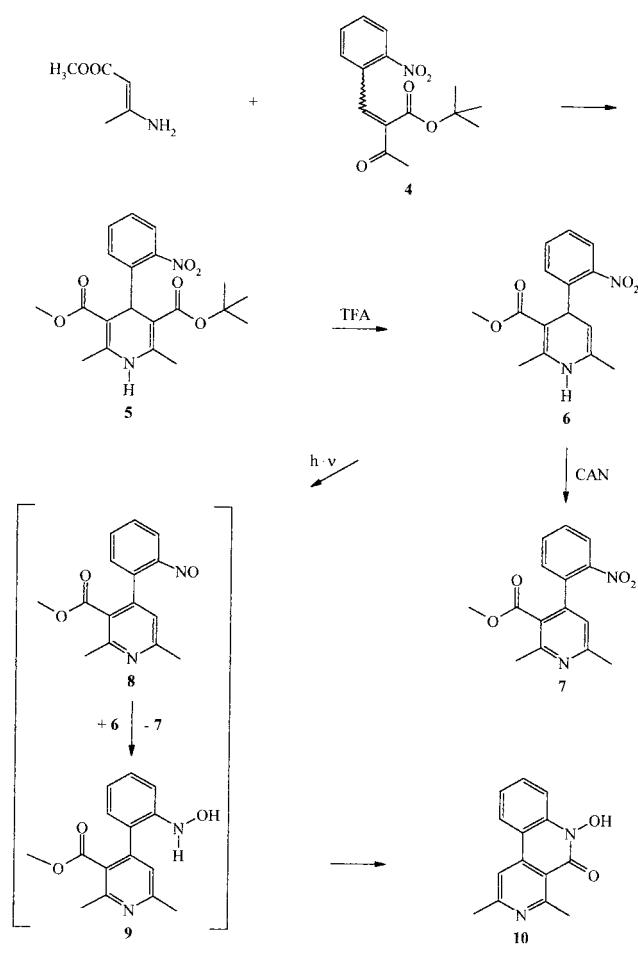
Aufgrund dieses Ergebnisses kann die 2,6-Dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridin-3-carbonsäure als Zwischenprodukt bei der Bildung der Titelverbindung **3** aus dem 1,4-DHP **1** ausgeschlossen werden.

Um die 2,6-Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-DHP-3-carbonsäure als Zwischenprodukt zu beweisen, wird (2-Cyanoethyl)-2-(2-nitrobenzyliden)acetoacetat (**11**) mit *tert*-Butyl-3-aminocrotonat zum 1,4-DHP **12** umgesetzt. Das 1,4-DHP **12** besitzt eine säurestabile, aber alkalilabile 2-Cyanoethylester-Funktion sowie eine säurelabile *tert*-Butylester-Gruppe. Letztere lässt sich wieder mit TFA entfernen, wobei **13** entsteht. Das 1,4-DHP **13** ist wiederum sehr oxidationsempfindlich und lässt sich leicht mit CAN zum korrespondierenden Pyridin **14** dehydrieren. Bei der Behandlung des 1,4-DHP-(2-cyanoethyl)carbonsäureesters **13** mit Natronlauge wird Acrylnitril eliminiert und durch Ringschluss die *N*-Hydroxy- $\beta$ -carolin-4-carbonsäure **3** [1] gebildet.

#### Schema 1



Schema 2



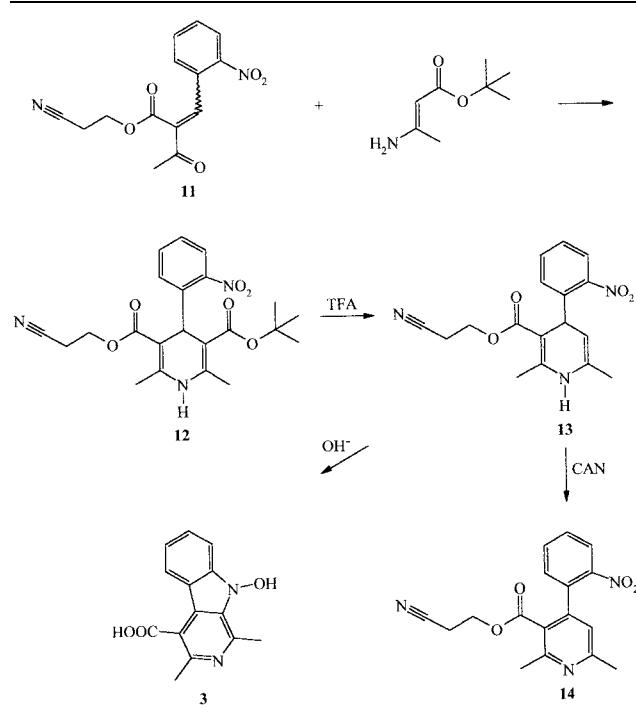
## 2.2. Strukturbeweise

In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der 1,4-DHP **5** und **12** werden die Singulets für die Protonen der *tert*-Butyl-Gruppen sowie für 4-H und NH gefunden. Bei **12** und **13** werden für die vier magnetisch inäquivalenten Protonen der Cyanoethyl-Gruppe jeweils separierte Signale zwischen  $\delta = 2,4$  und  $2,7$  ( $\text{CH}_2\text{CN}$ ) sowie zwischen  $\delta = 4,0$  und  $4,3$  ( $\text{OCH}_2$ ) registriert. Die erfolgte Abspaltung des *tert*-Butylesters wird bei den 1,4-DHP **6** und **13** durch das Dublett von 4-H ( $\delta = 4,75$ – $4,95$ ) und die Resonanz von 5-H ( $\delta = 4,65$ – $4,85$ ) belegt. 5-H weist neben der vicinalen Kopplung mit 4-H noch eine long-range Kopplung mit 6-Methyl-Protonen auf. Bei den Pyridinen **7** und **14** tritt 5-H als Singulett tieffeldverschoben zwischen  $\delta = 6,9$  und  $7,2$  auf. Bei der cyclischen Hydroxamsäure **10** absorbiert 1-H als Singulett bei  $\delta = 8,22$  und das *peri*-ständige 10-H bei  $\delta = 8,52$ .

## 2.3. Stabilität der 1,4-DHP

Die unterschiedliche Stabilität zwischen 1,4-DHP mit zwei bzw. einer Ester-Gruppe gegenüber Oxidationsmitteln wird durch die Halbstufenpotenziale  $E_{1/2}$  belegt, die durch anodische Oxidation an der rotierenden Platin-Elektrode mittels Differenzpuls-Voltammetrie (DPV) ermittelt werden. Die 1,4-DHP **5** ( $E_{1/2} = 1,07$  V) und **12** ( $E_{1/2} = 1,10$  V) als bisvinylene Imide zeigen eine mit der Referenzsubstanz Nifedipin ( $E_{1/2} = 1,15$  V) vergleichbare Stabilität. Die 1,4-DHP **6** ( $E_{1/2} = 0,88$  V) und **13** ( $E_{1/2} = 0,89$  V) sind dagegen als vinylogie Amide deutlich labiler.

Schema 3



## 3. Experimenteller Teil

### 3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. [1]

Differenzpuls-Voltammetrie (DPV): anodische Oxidation. Messgeräte: Polarograph EA 506, Polarographierstand E 505, Titriergefäß EA 875-5. Bezugselektrode: Gesättigte Kalomelelektrode (GKE) EA 404. Arbeitselektrode: Rotierende Platin-Scheiben-Elektrode (RPE) E 628, 4 mm Scheibendurchmesser, 1500 U/min (alle Geräte Fa. Metrohm). Pulsamplitude ( $\Delta E$ ): –100 mV. Auswertung: Graphische Ermittlung des Spitzenspotentials ( $E_p$ ). Berechnung des Halbstufenpotenzials nach  $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$ . Grundlösung: 0,05 mol LiClO<sub>4</sub>/1 MeCN. Probenvorbereitung: Konzentration ca. 0,5 mmol/L LiClO<sub>4</sub>-Lösung.

### 3.2. 9-Hydroxy-1,3-dimethyl-9*H*-β-carbolin-4-carbonsäure (3) [1]

0,33 g (1 mmol) **13** werden in EtOH gelöst und bei 0 °C 1,5 ml 1 mol/l NaOH zugefügt. Nach 2 h Rühren bei Zimmertemperatur wird mit 20 ml H<sub>2</sub>O, 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 1 mol/l HCl bis zur sauren Reaktion (pH 2–3) versetzt. Ein auftretender Niederschlag wird abgenutzt. Ausbeute: 0,06 g (23%).

### 3.3. *tert*-Butyl-2-(2-nitrobenzyliden)acetoacetat (4)

15,11 g (100 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd und 16,61 g (105 mmol) *tert*-Butylacetoacetat werden in 75 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Nach Zugabe von 50 g Mol sieb 4 Å werden 0,68 g (8 mmol) Piperidon und 0,48 g (8 mmol) Essigsäure getrennt, aber gleichzeitig zugespritzt. Nach 20 h Erhitzen unter Rückfluss versetzt man mit 350 ml H<sub>2</sub>O und schüttelt mit insgesamt 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aus. Die organische Phase wird mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. abgezogen. Ausbeute: 20,4 g (70,0%). Farblose Kristalle, Schmp. 72 °C (EtOH). IR (KBr, cm<sup>–1</sup>):  $\tilde{\nu} = 1718$  (C=O, Ester), 1676 (C=O,  $\alpha$ ,  $\beta$ -unges. Keton), 1606 (C=C), 1526, 1376 (NO<sub>2</sub>). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 242 (4,17), 307 (3,55).  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta = 1,25$  (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,46 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7,46 (dd, J = 0,8 und 7,8 Hz, 6'-H), 7,59 (dt, J = 1,4 und 7,4 Hz, 4'-H), 7,67 (dt, J = 1,3 und 7,6 Hz, 5'-H), 8,01 (s, C=CH), 8,23 (dd, J = 1,3 und 8,1 Hz, 3'-H). MS (Cl, NH<sub>3</sub>): positiv m/z (%) = 309 (20) [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, negativ: m/z (%) = 291 (100) [M]<sup>–</sup>. HPLC (1):  $t_s = 5,44$ . C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (291,3)

### 3.4. *tert*-Butyl-methyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (5)

0,58 g (2 mmol) **4** und 0,35 g (3 mmol) Methyl-3-aminocrotonat werden in 20 ml EtOH gelöst und 2 d unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird eingeeignet, mit 50 ml H<sub>2</sub>O versetzt, mit 1 mol/l HCl angesäuert und mit 2 × 50 ml CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und abgezogen. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatogra-

phie unter Verwendung von Cyclohexan/EtOAc (2:1) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 0,57 g (73%). Gelbe Kristalle, Schmp. 185 °C (EtOH). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3330 (NH), 1701 (C=O), 1655 (C=N, C=C); 1531, 1347 (NO<sub>2</sub>). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 240 (4,16), 279 (3,81), 314 (3,74). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  = 1,35 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,27 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2,29 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 3,57 (s, 3 H, O-CH<sub>3</sub>), 5,67 (s, 1 H, 4-H), 5,75 (s, 1 H, NH), 7,25 (dt, J = 1,5 und 7,2 Hz, 4'-H), 7,46 (dt, J = 1,3 und 8,0 Hz, 5'-H), 7,52 (dd, J = 1,5 und 7,9 Hz, 6'-H), 7,69 (dd, J = 1,3 und 8,2 Hz, 3'-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) + DEPT:  $\delta$  = 19,34 (2-CH<sub>3</sub>), 19,73 (6-CH<sub>3</sub>), 28,14 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34,97 (C-4), 50,98 (O-CH<sub>3</sub>), 80,60 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 102,86 (C-5), 105,82 (C-3), 123,91 (C-4'), 126,87 (C-5'), 131,29 (C-6'), 132,71 (C-3'), 142,28 (C-6), 142,59 (C-2), 145,15 (C-1'), 147,93 (C-2'), 166,87 (3-COO), 167,67 (5-COO). MS (EI): m/z (%) = 388 (10) [M]<sup>+</sup>, 315 (100). HPLC (1): t<sub>s</sub> = 7,66. DVP: E<sub>1/2</sub> = + 1,07 V. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (388,4)

### 3.5 Methyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (6)

1,17 g (3 mmol) **5** werden in 7,5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 4,5 ml TFA unter Rückfluss 2 1/2 h erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit insgesamt 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und abgezogen. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Cyclohexan/EtOAc (1:2) als Eluent gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird an der Ölspalte von Lösemittelresten befreit. Ausbeute: 0,45 g (52%). Gelbe Kristalle, Schmp. 124 °C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3327 (NH), 1699 (C=O, Ester), 1634 (C=N, C=C); 1523, 1357 (NO<sub>2</sub>). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 239 (4,06), 303 (3,89). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, ppm):  $\delta$  = 1,72 (d, J = 1,1 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 2,26 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 3,28 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4,63 (dq, J = 1,3 und 4,6 Hz, 5-H), 4,76 (d, J = 4,2 Hz, 4-H), 7,34 (dt, J = 1,4 und 7,5 Hz, 4'-H), 7,49 (dd, J = 1,3 und 7,9 Hz, 6'-H), 7,64 (dt, J = 1,2 und 7,7 Hz, 5'-H), 7,71 (dd, J = 1,1 und 8,0 Hz, 3'-H), 8,26 (s, br., NH). <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, ppm) + DEPT:  $\delta$  = 18,16 (6-CH<sub>3</sub>), 18,98 (2-CH<sub>3</sub>), 35,72 (C-4), 50,02 (OCH<sub>3</sub>), 94,95 (C-3), 100,80 (C-5), 122,55 (C-3'), 126,67 (C-4'), 130,83 (C-6'), 131,90 (C-1'), 133,22 (C-5'), 143,45 (C-6), 147,11 (C-2), 149,62 (C-2'), 167,22 (CO). MS (EI): m/z (%) = 288 (10) [M]<sup>+</sup>, 226 (100). HPLC (1): t<sub>s</sub> = 4,47. DVP: E<sub>1/2</sub> = + 0,88 V. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (288,3)

### 3.6. Methyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carboxylat (7)

#### 3.6.1. Methode A

0,14 g (0,5 mmol) **6** werden in 30 ml EtOH gelöst. Die Lösung wird unter N<sub>2</sub> und Röhren bei Zimmertemperatur für 1 d mit UV-A-Licht (315 bis 400 nm) bestrahlt. Dann wird i. Vak. eingeengt, abgekühlt und abgesaugt. Ein entstehender Niederschlag (**10**) wird abgesaugt und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft und mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Cyclohexan/EtOAc (2:1) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 0,04 g (27,9%).

#### 3.6.2. Methode B

0,86 g (3 mmol) **6** werden in 50 ml Me<sub>2</sub>CO gelöst. Zu dieser Lösung werden 4,93 g (9 mmol) CAN in 20 ml H<sub>2</sub>O zugetropft. Nach 3 h wird das Me<sub>2</sub>CO i. Vak. abgezogen, mit 20 ml 1 mol/l NaOH versetzt und mit insgesamt 150 ml Et<sub>2</sub>O ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Ausbeute: 0,22 g (25,6%). Farbloses Öl. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 1727 (C=O), 1588 (C=C), 1529, 1351 (NO<sub>2</sub>). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 239 (3,95), 262 (3,89). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  = 2,59 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 2,66 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 3,54 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6,92 (s, 1 H, 5-H), 7,26 (dd, J = 1,5 und 7,5 Hz, 6'-H), 7,57 (dt, J = 1,6 und 8,2 Hz, 4'-H), 7,65 (dt, J = 1,4 und 7,6 Hz, 5'-H), 8,12 (dd, J = 1,3 und 8,2 Hz, 3'-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) + DEPT:  $\delta$  = 23,65 (6-CH<sub>3</sub>), 24,47 (2-CH<sub>3</sub>), 51,99 (OCH<sub>3</sub>), 120,62 (C-4'), 123,87 (C-6), 124,43 (C-6'), 129,26 (C-5), 131,00 (C-5'), 132,92 (C-3'), 134,10 (C-3), 146,53 (C-4), 147,79 (C-1'), 156,45 (C-2), 159,20 (C-2'), 167,90 (COO). MS (EI): m/z (%) = 286 (1) [M]<sup>+</sup>, 240 (100). HPLC (1): t<sub>s</sub> = 4,77. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (286,3)

### 3.7. 6-Hydroxy-2,4-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-on (10)

Darstellung: siehe 3.6.1. Ausbeute: 0,04 g (33%). Farblose Kristalle, Zers. ab 248 °C (EtOH). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3439–3410 (OH), 1623 (C=O), 1606 (C=C, C=N). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 244 (4,62), 265 (4,17), 348 (3,84). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, ppm):  $\delta$  = 2,62 (s, 2-CH<sub>3</sub>), 3,03 (s, 4-CH<sub>3</sub>), 7,36 (mc, 9-H), 7,72 (mc, 7-H, 8-H), 8,22 (s, 1-H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 10-H), 11,28 (s, NOH). <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, ppm) + DEPT:  $\delta$  = 24,21 (4-CH<sub>3</sub>), 26,64 (2-CH<sub>3</sub>), 112,69 (C-7), 112,96 (C-1), 115,34 (C-10a), 116,08 (C-4a), 122,49 (C-9), 124,26 (C-10), 131,96 (C-8), 138,11 (C-10b), 140,16 (C-2), 156,73 (C-4), 158,74 (C-6a), 160,72 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 240 (74) [M]<sup>+</sup>, 223 (100). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 0,36. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (240,3)

### 3.8. Cyanoethylacetocetate

#### 3.8.1. (2-Cyanoethyl)acetocetat [2]

142,15 g (1 mol) 2,2,6-Trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on und 71,08 g (1 mol) 3-Hydroxypropionitril werden in 40 ml Xylol 1 h bei 140–145 °C im offenen Kolben erhitzt. Das Lösemittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand bei 115 °C (1,5 mm Hg) destilliert. Ausbeute: 126,6 g (81,6%). Leicht gelbliches Öl. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (155,2)

#### 3.8.2. (2-Cyanoethyl)-2-(2-nitrobenzyliden)acetocetat (11) [3]

4,53 g (30 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd und 5,43 g (35 mmol) (2-Cyanoethyl)acetocetat [2] werden in ca. 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Nach Zugabe von 20 g Molsieb 4 Å werden 0,34 g (4 mmol) Piperidin und 0,24 g (4 mmol) Essigsäure getrennt, aber gleichzeitig zugespritzt. Nach 20 h Erhitzen unter Rückfluss versetzt man mit 100 ml H<sub>2</sub>O und schüttelt mit insgesamt 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aus. Die organische Phase wird mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von CHCl<sub>3</sub> aufgereinigt. Ausbeute: 4,86 g (56%) (E/Z)-Isomerenverhältnis 2:1 nach <sup>1</sup>H-NMR-Auswertung. Gelbes Öl. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2254, 1702, (C=O,  $\alpha$ ,  $\beta$ -unges. Keton), 1605 (C=C), 1526, 1347 (NO<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm, E-Isomer):  $\delta$  = 2,52 (s, CH<sub>3</sub>), 2,55 (t, J = 6,1 Hz, CH<sub>2</sub>CN), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 6-H), 7,63 (dt, J = 1,4 und 7,9 Hz, 4-H), 7,73 (dt, J = 1,2 und 7,5 Hz, 5-H), 8,15 (s, C=CH), 8,27 (dd, J = 1,3 und 8,1 Hz, 3-H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm, Z-Isomer):  $\delta$  = 2,24 (s, CH<sub>3</sub>), 2,85 (t, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>CN), 4,50 (t, J = 6,3 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7,36 (d, J = 7,4 Hz, 6-H), 7,60 (dt, J = 1,3 und 7,7 Hz, 4-H), 7,67 (dt, J = 1,2 und 7,5 Hz, 5-H), 8,15 (s, C=CH), 8,23 (dd, J = 1,3 und 8,1 Hz, 3-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) + DEPT, E-Isomer:  $\delta$  = 17,59 (CH<sub>2</sub>CN), 26,87 (CH<sub>3</sub>), 59,69 (OCH<sub>2</sub>), 116,44 (CN), 125,39 (a-C), 129,91 (C-2), 130,23 (C-6'), 130,74 (C-3'), 134,35 (C-4'), 135,72 (C-1'), 141,63 (C-5'), 146,81 (C-2'), 165,18 (C=O, Ester), 194,40 (C=O, Keton). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) + DEPT, Z-Isomer:  $\delta$  = 17,96 (CH<sub>2</sub>CN), 31,27 (CH<sub>3</sub>), 59,93 (OCH<sub>2</sub>), 116,60 (CN), 125,17 (a-C), 129,80 (C-2), 130,56 (C-6'), 130,88 (C-3'), 134,08 (C-4'), 134,81 (C-1'), 141,13 (C-5'), 147,11 (C-2'), 163,25 (C=O, Ester), 199,79 (C=O, Keton). HPLC (1): t<sub>s</sub> = 1,59 (E-Isomer) und 1,90 (Z-Isomer). C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (288,3)

### 3.9. tert-Butyl-2-cyanoethyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarboxylat (12)

2,62 g (9,1 mmol) **11** und 1,73 g (11,0 mmol) *tert*-Butyl-3-aminocrotonat werden in 40 ml EtOH 96% gelöst und mit N<sub>2</sub> begast. Nach 4 h Erhitzen unter Rückfluss zieht man das Lösemittel i. Vak. ab. Der erhaltene Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (19:1) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 1,59 g (41%). Gelbe Kristalle, Schmp. 58 °C (EtOH). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3350 (NH), 2254 (CN), 1696 (C=O), 1621 (C=C, (C=N), 1530, 1365 (NO<sub>2</sub>). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 240 (4,22), 322 (3,67). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  = 1,37 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,27 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2,30 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 2,66–2,71 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CN), 4,13 (dt, 1 H, J = 6,4 und 11,0 Hz, CHH-O), 4,29 (dt, 1 H, J = 6,6 und 11,0 Hz, CHH-O), 5,77 (s, 1 H, 4-H), 5,93 (s, NH); 7,26 (dt, 1 H, J = 1,9 und 8,6 Hz, 4'-H), 7,47 (dt, J = 1,2 und 8,0 Hz, 5'-H), 7,51 (dd, J = 1,7 und 8,0 Hz, 6'-H), 7,69 (dd, J = 1,2 und 8,1 Hz, 3'-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) + DEPT:  $\delta$  = 17,75 (CH<sub>2</sub>-CN), 19,29 (2-CH<sub>3</sub>), 19,98 (6-CH<sub>3</sub>), 28,12 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34,84 (C-4), 58,26 (CH<sub>2</sub>-O), 80,82 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 101,64 (5-C), 106,16 (3-C), 117,09 (C≡N), 124,06 (4'-C), 127,09 (5'-C), 131,22 (6'-C), 132,83 (3'-C), 141,80 (6-C), 142,17 (2-C), 146,72 (1'-C), 147,92 (2'-C), 166,48 (5-CO), 166,65 (3-CO). MS (EI): m/z (%) = 427 (10) [M]<sup>+</sup>, 354 (100). HPLC (1): t<sub>s</sub> = 5,73. DVP: E<sub>1/2</sub> = + 1,10 V. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (427,5)

### 3.10. 2-Cyanoethyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (13)

2,14 g (5 mmol) **12** werden in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 6 ml TFA unter Rückfluss für 2 h erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit insgesamt 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und abgezogen. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (19:1) als Eluent gereinigt. Das erhaltene Öl wird an der Ölspalte von Lösemittelresten befreit. Ausbeute: 0,95 g (58%). Gelbe Kristalle, Schmp. 50 °C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3360 (OH), 2254 (C≡N), 1695 (C=O, Ester), 1605 (C=N, C=C), 1523, 1353 (NO<sub>2</sub>). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 211 (4,32), 265 (3,87), 307 (3,56). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) + NOE:  $\delta$  = 1,78 (d, J = 1,2, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 2,37 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2,41 (t, J = 6,8 Hz, 1 H, CHH-CN), 2,42 (t, J = 6,7 Hz, 1 H, CHH-CN), 3,99–4,15 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-O), 4,85 (dq, J = 1,6 und 4,8 Hz, 5-H), 4,95 (d, J = 4,9 Hz, 4-H), 5,55 (s, 1 H, NH), 7,28 (mc, 4'-H), 7,55 (m~dd, 5'-H und 6'-H), 7,67 (m~dd, 3'-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) + DEPT:  $\delta$  = 17,55 (CH<sub>2</sub>CN), 18,69 (6-CH<sub>3</sub>), 20,49 (2-CH<sub>3</sub>), 36,19 (C-4), 57,52

(CH<sub>2</sub>O), 96,20 (C-3), 102,85 (C-5), 116,75 (C≡N), 122,87 (C-4'), 126,59 (C-5'), 130,42 (C-6), 131,12 (C-6'), 133,00 (C-3'), 143,27 (C-2), 147,74 (C-1'), 150,10 (C-2'), 166,63 (CO). MS (EI): m/z (%) = 327 (6) [M]<sup>+</sup>, 279 (100). HPLC (1): t<sub>s</sub> = 3,13. DVP: E<sub>1/2</sub> = + 0,89 V.  
C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · EtOAc (415,5)

### 3.11. 2-Cyanoethyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carboxylat (14)

0,15 g (0,15 mmol) **13** werden in 10 ml Me<sub>2</sub>CO gelöst und mit 3 mmol CAN in 10 ml H<sub>2</sub>O bei Zimmertemperatur versetzt. Das organische Lösemittel wird i. Vak. abgezogen und mit insgesamt 80 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und abgezogen. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Cyclohexan/EtOAc (2:1) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 0,33 g (63,5%) Farbloses Öl. IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2254 (C≡N), 1729 (C=O, Ester), 1586 (C=N, C=C), 1529, 1350 (NO<sub>2</sub>). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 239 (3,96), 263 (3,89). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 2,47 (t, J = 6,4 Hz, 1 H, CHH-CN), 2,49 (t, J = 6,4 Hz, 1 H, CHH-CN), 2,75 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 2,83 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 4,20 (t, J = 5,8 Hz, 1 H, CHH-O), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 1 H, CHH-O), 7,17 (s, 5-H), 7,22 (dd, J = 1,4 und 7,5 Hz, 6'-H), 7,68 (dt, J = 1,4 und 8,4 Hz, 4'-H), 7,76 (dt, J = 1,0 und 7,4 Hz, 5'-H, 8,21 (dd, J = 1,1 und 8,1 Hz, 3'-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) + DEPT: δ = 17,43 (CH<sub>2</sub>CN), 21,68 (6-CH<sub>3</sub>), 22,28 (2-CH<sub>3</sub>), 60,02 (CH<sub>2</sub>O),

116,24 (C≡N), 122,88 (C-4'), 124,92 (C-6'), 125,00 (C-6), 130,30 (C-5), 130,52 (C-5'), 132,67 (C-3), 133,80 (C-3'), 147,15 (C-4), 150,91 (C-1'), 155,61 (C-2), 157,96 (C-2'), 164,92 (CO). MS (EI): m/z (%) = 325 (2) [M]<sup>+</sup>, 279 (100). HPLC (1): t<sub>s</sub> = 1,77. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (325,3)

<sup>1</sup> Aus der geplanten Dissertation H. J. Baltrusch, TU Braunschweig

### Literatur

- Görlitzer, K.; Baltrusch, H. J.; Gössnitzer, E.; Wendelin, W.: Pharmazie **55**, 35 (2000)
- Ozols, J.: Sileniece, G.; Muceniece, D.; Duburs, G.; Kimenis, A.; Viganete, B.; Zilbers, J.: Khim.-Farm. Zh. **11**, 54 (1977); C.A. **88**, 37577 m (1978)
- Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.: Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02 00, 129, 05.01.1990; C.A. **113**, 40174 t (1990)

Eingegangen am 6. März 2000

Angenommen am 12. April 2000

Prof. Dr. K. Görlitzer

Institut für Pharmazeutische Chemie

Beethovenstraße 55

D-38106 Braunschweig

k.goerlitzer@tu-bs.de