

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig¹, Germany und Institut für Pharmazeutische Chemie der Karl-Franzens-Universität Graz², Austria

Eine 1-Hydroxyindol-2-carbonsäure und eine 9-Hydroxy- β -carbolin-4-carbonsäure aus dem Nifedipin-analogen Biscyanoethylester³

K. GÖRLITZER¹, H. J. BALTRUSCH¹, E. GÖSSNITZER² und W. WENDELIN²

Bis(2-cyanoethyl)-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (**3**) reagiert mit Natronlauge unter Bildung der 1-Hydroxyindol-2-carbonsäure **7** und der 9-Hydroxy- β -carbolin-4-carbonsäure **13**. Die Strukturen von **7** und **13** werden durch Derivatisierung und spektroskopische Methoden gesichert. Das aus dem Dihydropyridin **3** durch Bestrahlung erhaltene Bis(2-cyanoethyl)-2,6-dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (**22**) reagiert mit Natronlauge zur cyclischen Hydroxamsäure **23**, deren Struktur durch eine unabhängige Synthese bewiesen wird.

A 1-hydroxyindole-2-carboxylic acid and a 9-hydroxy- β -carboline-4-carboxylic acid from the nifedipine analogous biscyanoethyl ester

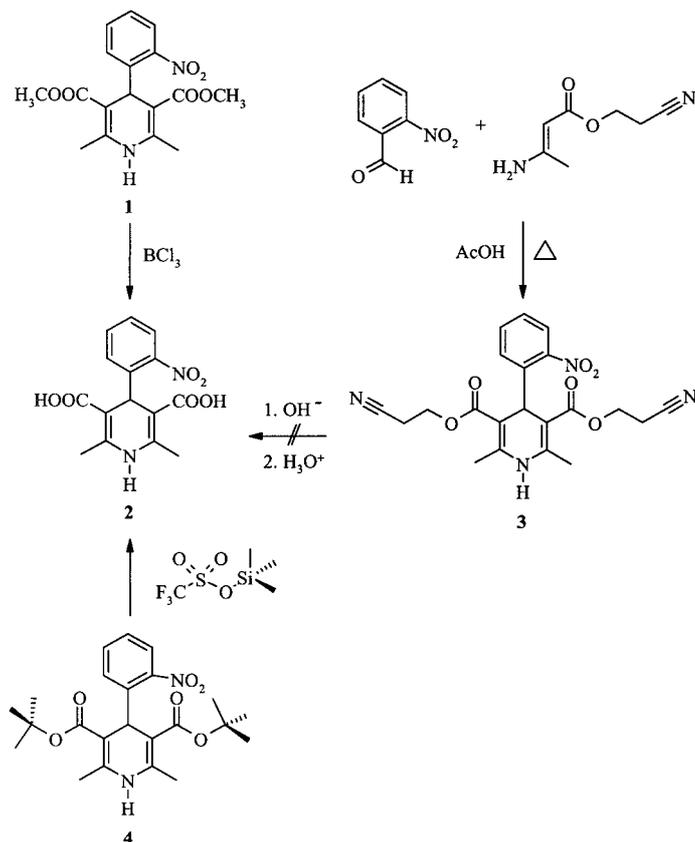
Bis(2-cyanoethyl) 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3**) reacts with sodium hydroxide solution to yield the 1-hydroxyindole-2-carboxylic acid **7** and the 9-hydroxy- β -carboline-4-carboxylic acid **13**. The structures of **7** and **13** were elucidated by derivatization and by spectroscopic methods. Bis(2-cyanoethyl) 2,6-dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridine-3,5-dicarboxylate (**22**) obtained by irradiation of **3** reacts with sodium hydroxide solution to give the cyclic hydroxamic acid **23** whose structure is proven by an independent synthesis.

1. Einleitung

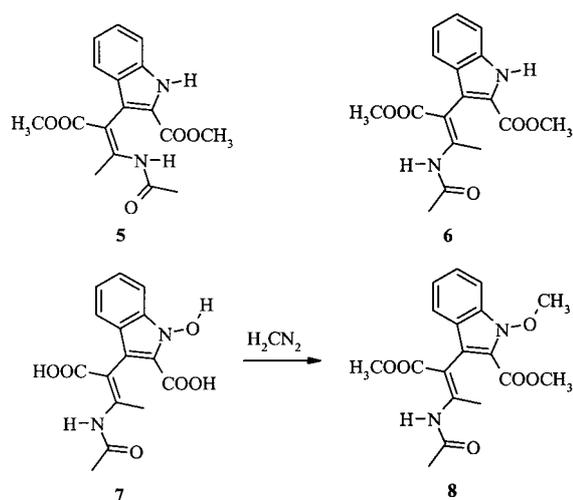
Bei Calciumkanalblockern aus der Gruppe der 4-Aryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediester (DHP) beobachtet man eine Wirkungsverstärkung, wenn man von der achiralen Standardsubstanz Nifedipin (**1**) zu chiralen Verbindungen mit nicht-identischen Estergruppen

übergeht [1]. Chirale DHP wurden bisher nur als Racemate in den Handel gebracht, obwohl das (*S*)-Enantiomer pharmakologisch aktiver ist [2]. Die Darstellung enantiomerenreiner DHP gelingt z. B. durch Veresterung der DHP-Monocarbonsäure mit optisch aktiven Alkoholen und anschließende Trennung der gebildeten Diastereomere [2].

Schema 1



Schema 2

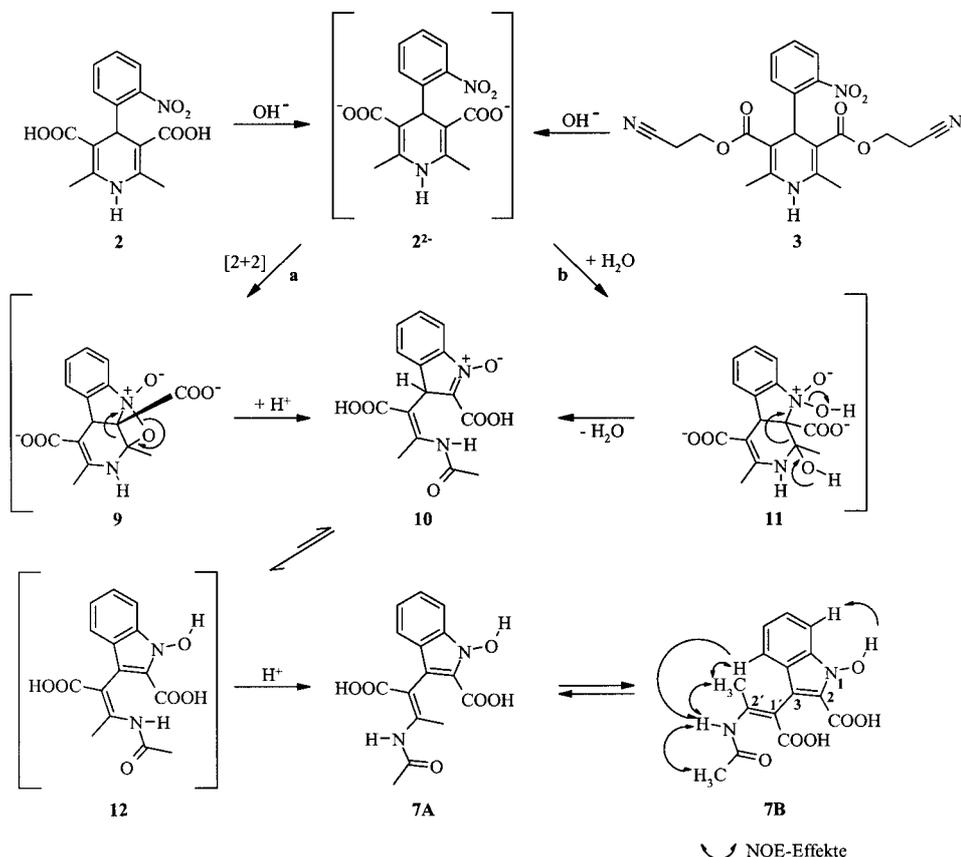


Wir interessierten uns für DHP mit chiralen Esterfunktionen, die ihrerseits eine Schutzfunktion gegenüber einer Oxidation zu den korrespondierenden Pyridinen aufweisen. Als Edukte benötigten wir die DHP-mono- und -dicarbonsäuren. Hier wird zunächst über die zum Teil überraschenden Ergebnisse der durchgeführten DHP-Esterspaltungen berichtet.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Nifedipin (1) ist gegenüber alkalischer oder saurer Hydrolyse äußerst stabil. Aber auch bei der Behandlung von 1 mit Bortrichlorid ist die DHP-dicarbonsäure 2 nur mit 11% Ausbeute zugänglich [3].

Schema 3

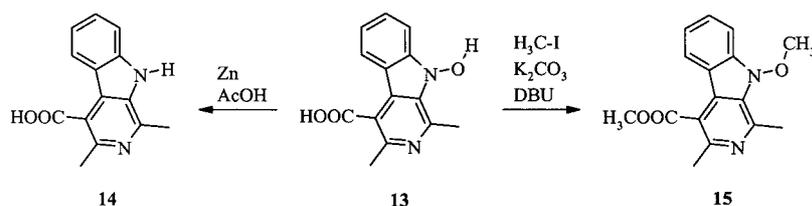


Zur Darstellung von **2** wurde deshalb der Nifedipin-analoge Bis(2-cyanoethyl)ester **3** ausgewählt. **3** wurde durch Erhitzen von 2-Nitrobenzaldehyd mit β -Aminocrotonsäure-2-cyanoethylester in Eisessig, einer Variante der Hantzsch-Dihydropyridin-Synthese, erhalten [4]. Die Spaltung von **3** durch β -Eliminierung von Acrylnitril wurde mit Natronlauge vorgenommen. Nach Ansäuern und Ausschütteln mit Dichlormethan fällt aus der organischen Phase eine farblose und aus der wässrigen Phase eine gelbe Substanz aus. Die Dicarbonsäure **2** ist jedoch nicht dabei und ist auch in den Mutterlauge nicht nachweisbar. Die nun auch als Referenzsubstanz benötigte Dicarbonsäure **2** wurde deshalb auf einem alternativen Weg, nämlich durch Umsetzung des DHP-3,5-dicarbonsäure-*tert*-butylesters **4** [5] mit Trimethylsilyltriflat unter Isobuten-Eliminierung dargestellt (Schema 1).

Die farblose und die gelbe Substanz waren jeweils durch die andere Komponente verunreinigt. Ließ man jedoch anstelle des Diesters **3** die Dicarbonsäure **2** mit Natronlauge reagieren, so konnte das farblose Produkt **A** rein dargestellt werden. Die gelbe Verbindung **B** wurde durch Umkristallisation aus verd. Salzsäure rein gewonnen. Die Strukturklärung der beiden isolierten Produkte gestaltete sich schwierig.

Die farblose Verbindung **A** reagierte mit Eisen(III)-chlorid unter Grünfärbung und mit alkalischer Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC)-Lösung entstand eine intensive rote Farbe, womit die Befähigung, Chelat-Komplexe zu bilden und der Nachweis reduzierender Eigenschaften erbracht wurde. Die im EI-MS (m/z (%) = 284 (2), 256 (76)) und CI-MS mit Ammoniak als Reaktandgas (positiv: m/z = 257 (100), negativ: m/z = 284 (8), 256 (100)) auftretenden Peaks schienen zunächst nicht zu den ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten zu passen, die 15 Kohlenstoffatome fordern.

Schema 4



Durch Reaktion mit Diazomethan wurde ein Derivat **C** erhalten, bei dem drei funktionelle Gruppen methyliert waren. Das EI-MS von **C** mit dem Molpeak bei $m/z = 360$ und der Summenformel $C_{18}H_{20}N_2O_6$ bildete den Schlüssel für die Lösung des Strukturproblems. Die weiteren spektroskopischen Daten von **C** ähnelten einem von zwei Indol-Derivaten, welche bei der Bestrahlung von Nifedipin unter reduktiven Bedingungen gebildet wurden. Bei diesen Indolen handelt es sich um die geometrischen Isomere **5** und **6**, wobei die Struktur von **5** durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse gesichert ist [6]⁴. Die Resonanzsignale im 1H - und ^{13}C -Spektrum des Methylierungsprodukts **C** zeigen gute Übereinstimmung mit denen des (*Z*)-Isomers **6**. Anstelle des Indol-NH-Protons werden Signale für eine *N*-Methoxy-Gruppe registriert. Damit kommt der methylierten Substanz **C** die Struktur **8** und der farblosen Substanz **A** die Struktur einer 3-(2-Acetamido-1-carboxy-1-propenyl)-1-hydroxyindol-2-carbonsäure **7** zu⁵ (Schema 2).

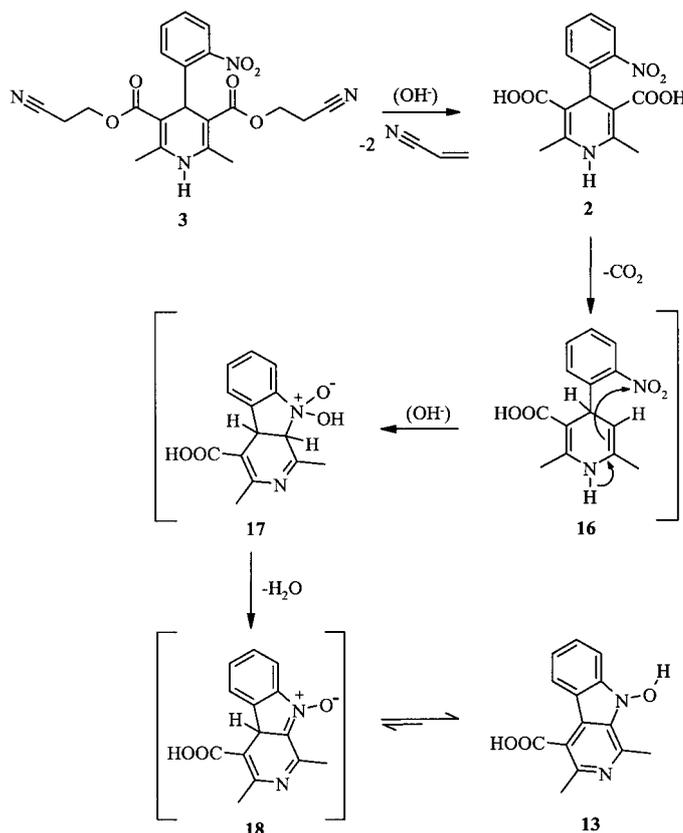
Die NOE-Differenzspektren sprechen dafür, dass **7** in Dimethylsulfoxid annähernd die in Schema 3 gezeigte Konformation **7B** aufweist, die durch die *s-trans*-Anordnung

der konjugierten Doppelbindungen an der 3,1'-Bindung, eine (1'*Z*)-Konfiguration am Propenyl-Rest, die *s-cis*-Anordnung der C=C-Doppel- und Amidbindung an der 2',*N*-Bindung, und die (*Z*)-Konfiguration an der Amidbindung gekennzeichnet ist⁶.

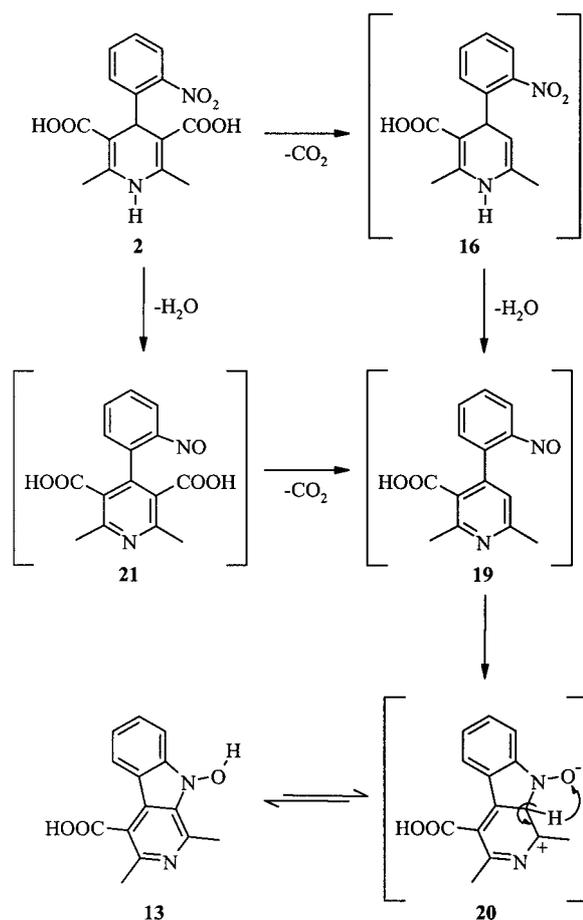
Mit der FAB-MS-Technik konnte schließlich für **7** der Molpeak mit $m/z = 318$ und die korrekte Summenformel $C_{15}H_{14}N_2O_6$ ermittelt werden. Der schwache Peak im EI-MS von **7** bei $m/z = 284$ kann nun, nach Aufklärung der Hydroxyindol-Struktur, durch Abspaltung von Wasser unter Anhydrid-Bildung und von Sauerstoff der Hydroximin-Teilstruktur aus dem Molekülion erklärt werden. Der Hauptweg der Fragmentierung von **7** führt allerdings unter Abspaltung von Kohlendioxid und Wasser zu Radikal-Kationen der Masse 256, für die verschiedene Strukturen formuliert werden können.

Als Mechanismus für die Bildung von **7** ist sehr wahrscheinlich, dass nach β -Eliminierung von Acrylnitril aus dem DHP-biscyanoethylat **3** bzw. Deprotonierung der DHP-dicarbonsäure **2** eine [2 + 2]-Cycloaddition der Nitrogruppe an eine Doppelbindung des DHP **2²⁻** zum Oxazeto- β -carbolin **9** mit anschließender doppelter Ring-

Schema 5



Schema 6



öffnung des Oxazet- und Pyridin-Ringes zum Indol **10** erfolgt (Weg a). Alternativ könnte die Umwandlung des Nitrophenyl-DHP-Dianions 2^{2-} in das Nitron **10** auch durch basenkatalysierte Spaltung der Enamino-crotonsäure-Teilstruktur des DHP erfolgen. Dabei entsteht durch Addition von Hydroxyl-Ionen am Pyridin-C-2, Knüpfung einer Bindung zwischen dem Pyridin-C-3 und dem Stickstoff der Nitro-Gruppe, sowie Aufnahme eines Protons durch einen Sauerstoff der Nitro-Gruppe zunächst das tricyclische Halbamin **11**. Abspaltung eines Protons von der Hydroxyl-Gruppe von **11**, Ringaufspaltung zwischen dem vormaligen Pyridin-C-2 und -C-3 sowie Verlust einer *N*-Hydroxyl-Gruppe führt wiederum zum Acetamidopropenylindol **10** als Zwischenprodukt (Weg b). Das Nitron **10** tautomerisiert zum *N*-Hydroxyindol **12**. Die Isomerisierung von (*E*)-**12** zu (*Z*)-**7** kann säurekatalysiert über eine Protonierung an C-1' der Seitenkette (β -C des Enamids) ablaufen (Schema 3).

Die gelbe Substanz **B** entsteht allein, wenn die β -Eliminierung des Esters **3** mit konz. wässriger Methylamin-Lösung bei Zimmertemperatur durchgeführt wird. **B** ist in organischen Lösemitteln sehr schwer löslich. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren ließen sich nur in Hexadeuterodimethylsulfoxid ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) unter Zusatz von Trifluoressigsäure (TFA) aufnehmen. Dies hat zur Folge, dass im ^1H -NMR-Spektrum acide Protonen austauschen und daher nicht zu erkennen sind. Im EI-MS wird der Molpeak bei $m/z = 256$ registriert. Der Basispeak wird bei $m/z = 240$ $[\text{M}-\text{O}]^+$ gefunden. Aus den NMR- und MS-Daten resultiert die Summenformel $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$.

Um näheren Aufschluss über die Struktur der gelben Substanz **B** zu gewinnen, wurden Derivatisierungen versucht,

von denen zwei erfolgreich verliefen. Bei der Reduktion mit Zink und Essigsäure entsteht eine um ein Sauerstoffatom ärmere Verbindung **D**. Im ^1H -NMR-Spektrum von **D** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ tritt ein scharfes, mit Deuteriumoxid (D_2O) austauschbares Proton bei extrem tiefem Feld auf ($\delta = 12,77$), welches von einem Indol-NH stammen kann. Ein Amid-Proton scheidet aus, da im ^{13}C -NMR-Spektrum von **D**, ebenso wie bei **C**, nur ein Carbonyl-Kohlenstoff registriert wird, der aufgrund der Löslichkeit in Natriumhydrogencarbonat zu einer Carbonsäure gehört. Demnach und aufgrund der Ähnlichkeit der NMR-Spektren ist wahrscheinlich, dass die gelbe Substanz **B** eine *N*-Hydroxyindol-Teilstruktur enthält. Die Umsetzung von **B** mit Methyljodid in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Diazabicycloundecen (DBU) liefert unter Veresterung der Carbonsäure und Alkylierung der *N*-Hydroxy-Gruppe eine Dimethylverbindung **E**.

In den ^1H -NMR-Spektren der gelben Substanz **B**, des Reduktionsproduktes **D** und des Methylierungsproduktes **E**, die sehr ähnlich sind, erscheinen für die beiden Methylgruppen an Gerüst-Kohlenstoffen Singulets bei tieferem Feld ($\delta = 3.18$ und 2.79 bzw. 3.0 und 2.78 bzw. 2.98 und 2.91) als beim eingesetzten DHP-Dicarbonsäurediester **3** ($\delta = 2.29$ und 2.79). Das Methin-Proton am C-4 von **3** ($\delta = 5.62$) ist verschwunden. In den ^{13}C -Spektren von **B**, **D** und **E** findet man jeweils 4 tertiäre und 7 quartäre Kohlenstoffatome sowie das C-Atom einer Carboxyl-Gruppe. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Produkte **B**, **D** und **E** β -Carboline mit aromatischem Pyridin-Ring sind. Kombiniert man diese Kenntnisse mit den aus den Derivatisierungs-Reaktionen gewonnenen, so führt dies bei der gelben Substanz **B** zur Struktur einer 9-Hydroxy-1,3-dimethyl- β -carbolin-4-carbonsäure (**13**).

Unabhängig von dieser Beweiskette wurden mit der gelben Substanz **B**, analog wie bei **A** ($= 7$), umfangreiche NMR-Untersuchungen durchgeführt. Die Auswertung der Messdaten von **B** führte in eindeutiger Weise ebenfalls zur Strukturformel **13**⁵.

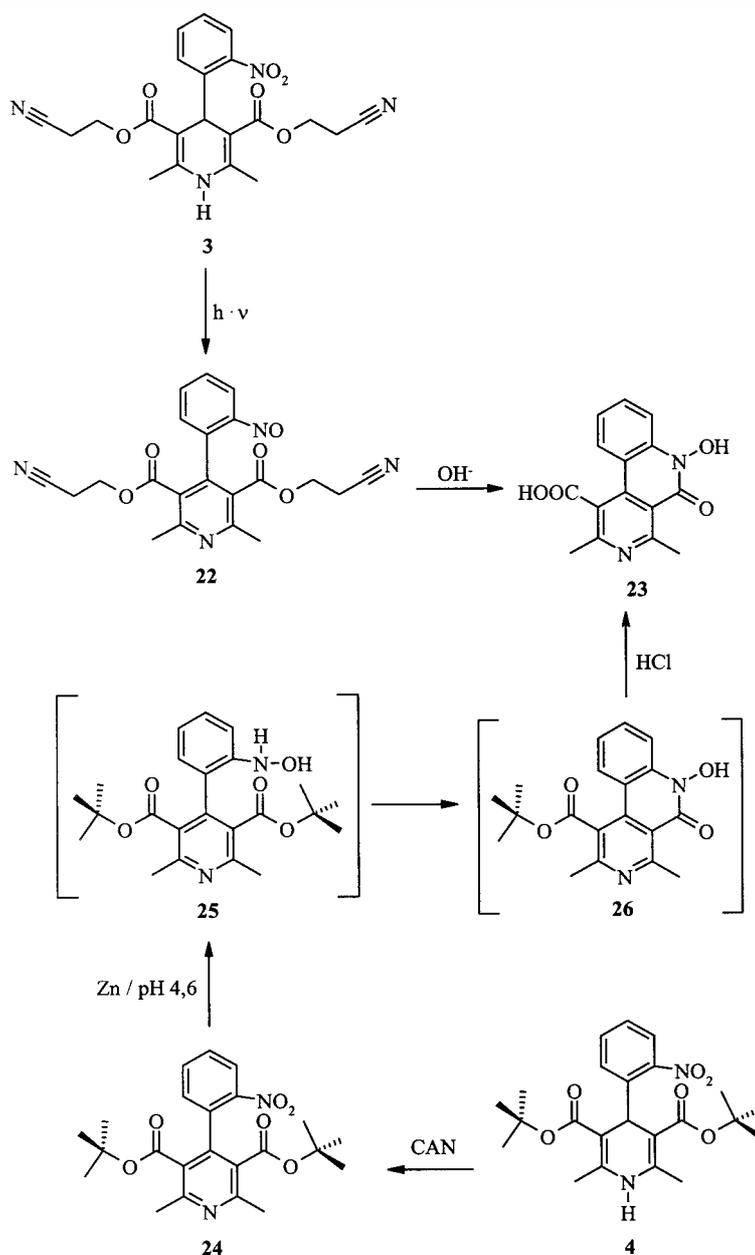
Die durch Reduktion der Hydroxylamin-Funktion bzw. Methylierung von **13** gebildeten Produkte **D** und **E** liegen als β -Carboline **14** und **15** vor (Schema 4).

Die Bildung des β -Carbolins **13** lässt sich so deuten, dass die nach Spaltung des Biscyanoethylesters **3** intermediär entstehende DHP-dicarbonsäure **2** als vinylloge Carbaminsäure zunächst zur DHP-carbonsäure **16** decarboxyliert. Die basenkatalysierte Abspaltung eines NH-Protons führt dann zur Addition des Enamin-C-3 an den Stickstoff der Nitro-Gruppe unter Ringschluss, Aufnahme eines Protons durch einen Sauerstoff am quartären Stickstoff gibt den Tricyclus **17**. Nach Eliminierung von Wasser zum Nitron **18** erfolgt Tautomerisierung zu **13** (Schema 5).

Andererseits könnte die aus **2** durch Decarboxylierung gebildete Nitrophenyl-DHP-monocarbonsäure **16** durch einen intramolekularen Redox-Prozess zum Nitrosophenylpyridin **19** reagieren, dem sich ein elektrophiler Angriff der Nitroso-Gruppe am Pyridin-Ring unter Ringschluss zum Tricyclus **20** anschließt. **20** aromatisiert zum β -Carbolin **13**. Umgekehrt könnte aus **2** zunächst die Nitrosophenylpyridin-3,5-dicarbonsäure **21** gebildet werden, die dann über die Monocarbonsäure **19** zu **13** abreagiert. In jedem Fall ist eine Redoxreaktion eines labilen Zwischenproduktes erforderlich (Schema 6).

Um zu prüfen, ob die Nitroso-Verbindung **21** bei der Bildung des β -Carbolins **13** als Zwischenprodukt auftritt, wurde durch Bestrahlung des Nitrophenyl-DHP-biscyanoethylesters **3** mit UV-A-Licht ($315\text{--}400$ nm) zunächst der Nitrosophenyl-DHP-ester **22** dargestellt und dieser mit Na-

Schema 7



tronlage umgesetzt. Weder **21** noch **13** waren nachweisbar. Als Produkt wurde eine Substanz **F** isoliert, die in DMSO mit Eisen(III)-chlorid eine Violettfärbung gab. Nach dem EI-MS enthält die Verbindung eine Carbonylgruppe mehr als **13**. Dementsprechend findet man im IR-Spektrum eine zweite Carbonylschwingung, die man einer Hydroxamsäurestruktur zuordnen kann und im ^{13}C -NMR-Spektrum eine Amid-Resonanz. Daraus folgt für **F** die Struktur einer 6-Hydroxy-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carbonsäure (**23**)⁵. Die Struktur **23** ließ sich durch Gegensynthese sichern. Der DHP-bis-*tert*-butylester **4** wurde mit Ammoniumcer(IV)-nitrat (CAN) zum korrespondierenden Nitrophenylpyridin **24** dehydriert. Durch Umsetzung von **20** mit Zink und Acetat-Puffer pH 4,6 wird die Nitro-Gruppe zum Hydroxylamin **25** reduziert, das spontan unter Aminolyse einer Esterfunktion zur cyclischen Hydroxamsäure **26**, dem *tert*-Butylester von **23**, reagiert. Beim anschließenden Erhitzen mit konz. Salzsäure wird Isobuten unter Bildung von **23**

abgespalten. Diese Umsetzung von **24** zu **23** lässt sich als Eintopfreaktion realisieren (Schema 7).

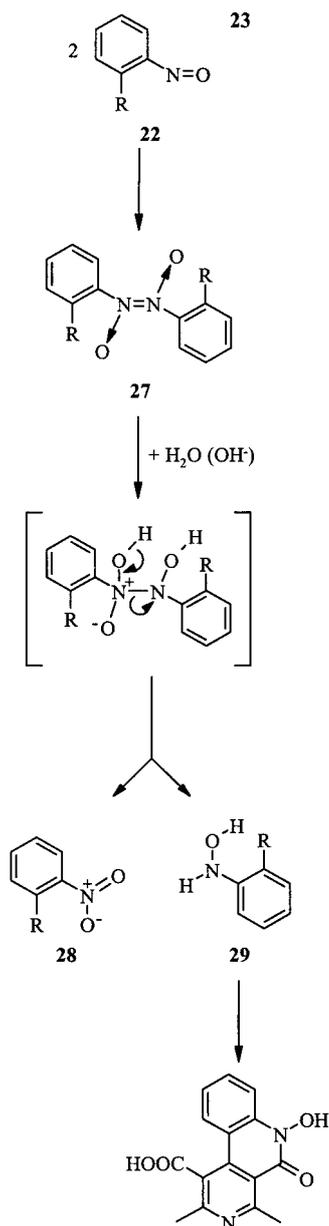
Für die Entstehung der Hydroxamsäure **23** aus der Nitroso-Verbindung **22** ist eine Disproportionierung über deren dimere *trans*-Diazodioxid-Form **27** zu den Nitro- und Hydroxylamino-Verbindungen **28** und **29** in Betracht zu ziehen (Schema 8). Letztere geht dann die Cyclisierungsreaktion zum Benzonaphthyridin **23** ein. Die Ergebnisse zeigen, dass der Weg vom DHP-biscyanoethyl ester **3** bzw. der DHP-dicarbonsäure **2** zum β -Carbolin **13** (s. Schema 6) nicht über die Nitrosophenyl-DHP-dicarbonsäure **21** führt.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Gerät (SPA-1, Fa. Bühler), nicht korrigiert. Elementaranalysen: C–H–N–O Elemental Analyzer 1106, Carlo Erba; die Ergebnisse entsprechen in den üblichen analytischen Grenzen den bezeichneten Werten. IR-Spektren: Philips PU 9800 FT-IR und ATI Mattson Genesis

Schema 8



Series FT-IR, UV-Spektren: Philips PU 8730 UV/VIS-Spektrometer. MS: Finnigan-MAT 8430 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig); Elektronenstoßionisation (EI): Ionisierungsenergie 70 eV; Fast-Atom Bombardment (FAB): Matrix Triethanolamin (TEA). $^1\text{H-NMR}$ (400,13/399,98 MHz)-, $^{13}\text{C-NMR}$ (100,61/100,58 MHz)-, $^{15}\text{N-NMR}$ (40.539 MHz)-Spektren: Bruker AM 400, NMR-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig und Varian Unity INOVA 400 Spektrometer (mit inversem 5 mm Probenkopf), Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz, inklusive DEPT, HH-COSY, HSQC, HMBC und NOE-Differenzspektren. Die Lösungsmittel sind bei den einzelnen Experimenten angegeben. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala angegeben. Hinzugefügte Sternchen (*) bedeuten: Zuordnung der bezeichneten Gruppe nicht gesichert. HPLC, analytisch: LiChrograph® L-6200 Gradientenpumpe, DAD L-3000 Photodiodenarray Detektor, LiChroCART® Auto-fix, PC 486 DX, LiChrograph® D-6000-DAD-Manager Software; Säule: LiChroCART® 125-4 LiChrospher® 100 RP-18 (5 μm) mit Vorsäule 50963 select B; Eluent: $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} = 50:50$ (1), Säule: LiChroCART, 125-4 LiChrospher®, 100 RP-18 (5 μm) mit Vorsäule 50963 select; Eluent: Phosphat-Puffer pH 2,3/MeCN = 50:50 (2) (Phosphat-Puffer pH 2,3: 6,66 g KH_2PO_4 und 2,8 ml H_3PO_4 ad 1000 ml H_2O); Säule: LiChroCART, 125-4 LiChrospher®, 100 RP-18 (5 μm) mit Vorsäule 50963 select; Eluent: Phosphat-Puffer pH 2,3/MeCN = 70:30 (3), Fluss: 1,000 ml/min, isokratisch; Injektionsvolumen: 20 μl ; Detektion: UV 250 nm; Nettoerretionszeit (t_{s}) in min; Totzeit des Systems ermittelt mit Thioharnstoff. Flash-Chromatographie

(FC): Säulen: 15 und 30 mm Durchmesser und 250 mm Länge, Kieselgel 60 (230-440 mesh), Merck.

3.2. 2,6-Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure (2)

0,43 g (1 mmol) **4** werden in 35 ml trockenem Dioxan gelöst. Nach Zugabe von 0,41 g (4 mmol) Triethylamin wird unter N_2 rückfließend erhitzt und portionsweise 0,89 g (4 mmol) Trimethylsilyltriflat zugesetzt. Nach 70 min lässt man auf Zimmertemperatur abkühlen, versetzt mit 50 ml H_2O und schüttelt mit 2×50 ml EtOAc aus. Die wässrige Phase wird mit 50 ml einer wässrigen Lösung von KHSO_4 (5%)/ K_2SO_4 (10%) versetzt und mit 4×50 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt und abgesaugt. Ausbeute: 0,18 g (57%). Gelbe Kristalle, Schmp. 160 °C (EtOH) Schmb. 182–183 °C (EtOAc) [3]. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3359$ (NH), 3070–2862 (OH), 1677 (C=O), 1529, 1357 (NO_2). UV (0,1N-NaOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 254 (4,30), 273 (4,25), 358 (3,52). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, ppm): $\delta = 2,22$ (s, 6H, CH_3), 5,53 (s, 4-H), 7,32 (t, J = 8 Hz, 4'-H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 7,57 (t, J = 8 Hz, 5'-H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 3'-H), 8,69 (s, NH), 11,67 (s, 2H, br., COOH). MS (EI): m/z (%) = 318 ($[\text{M}]^+$, 8), 257 (100). HPLC (3): $t_{\text{s}} = 1,28$. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (318,3)

3.3. Bis(2-cyanoethyl)-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (3)

4,99 g (33 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd und 11,25 g (73 mmol) 2-Cyanoethyl-3-aminocrotonat werden in 30 ml AcOH gelöst. Nach 3 h Erhitzen bei 80 °C gießt man den Ansatz auf Eis und schüttelt $4 \times$ mit 50 ml CH_2Cl_2 aus. Die organische Phase wird mit 50 ml gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Es wird i. Vak. eingeengt und abgesaugt. Gelbe Kristalle, Schmp. 166–167 °C (EtOH). Ausbeute: 7,83 g (56%). IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3369$ (NH), 2252 (CN), 1706 (C=O, Ester), 1644 (C=C), 1526, 1355 (NO_2). UV (Dioxan, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 241 (4,29), 328 (3,70). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, ppm): $\delta = 2,29$ (s, 6H, CH_3), 2,79 (t, J = 6 Hz, 4H, CH_2CN), 4,03 (mc, 2H, CHHO), 4,15 (mc, 2H, CHHO), 5,62 (s, 4-H), 7,35 (t, J = 8 Hz, 4'-H), 7,48 (d, J = 7 Hz, 6'-H), 7,59 (t, J = 8 Hz, 5'-H), 7,70 (d, J = 7 Hz, 3'-H), 9,13 (s, NH). MS (EI): m/z (%) = 424 ($[\text{M}]^+$, 10), 407 (100). HPLC (1): $t_{\text{s}} = 1,44$. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$ (424,4)

3.4. 3-[(Z)-2-Acetylamino-1-carboxy-prop-1-en-1-yl]-1-hydroxy-1H-indol-2-carbonsäure (7)

0,84 g (2 mmol) **3** werden in 15 ml Me_2CO gelöst. Nach Zugabe von 20 ml 1 mol/l NaOH (20 mmol) lässt man 2 h bei Zimmertemperatur rühren. Das Me_2CO wird i. Vak. abdestilliert und nach dem Abkühlen mit 5 ml konz. H_3PO_4 bei 0 °C versetzt. Nach dem Ausschütteln mit 2×50 ml CH_2Cl_2 fällt in der CH_2Cl_2 -Phase ein weißer Niederschlag an. Farblose Kristalle, Schmp. 161–162 °C, Ausbeute: 0,18 g (28%). IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3650$ –3386 (OH, NH), 1677 (C=O, Carbonsäure), 1657 (C=O, Amid), 1593 (C=N, C=C). UV (0,1 N-NaOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 229 (4,21), 272 (4,10), 314 (3,76), 366 (3,85). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, ppm): $\delta = 2,07$ (s, 2'- CH_3), 2,14 (s, Amid- CH_3), 7,09 (t, J = 7 Hz, 5-H), 7,32 (t, J = 8 Hz, 6-H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 4-H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 7-H), 12,11 (s, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, ppm): $\delta = 18,69$ (2'- CH_3), 25,18 (Amid- CH_3), 101,88 (1'-C), 109,65 (7-C), 113,43 (3-C), 120,30 (4-C), 120,41 (5-C), 121,94 (3a-C), 124,78 (6-C), 125,41 (2-C), 135,10 (7a-C), 151,36 (2'-C), 161,36 (2-COOH), 168,42 (C=O, Amid), 170,71 (1'-COOH). MS (FAB, negativ): m/z (%) = $[\text{M}]^-$ 318 (18). HPLC (3): $t_{\text{s}} = 3,03$. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (318,3)

3.5. Methyl-3-[(Z)-2-acetylamino-1-methoxycarbonyl-prop-1-en-1-yl]-1-methoxy-1H-indol-2-carboxylat (8)

0,64 g (2 mmol) **7** werden in 50 ml trockenem MeOH gelöst und ca. 100 ml (40 mmol) ether/ethanol. CH_2N_2 -Lösung zugetropft. Nach 1 d wird dem Reaktionsansatz AcOH bis zum Verschwinden der intensiven Gelbfärbung zugesetzt. Anschließend wird das Lösemittel i. Vak. abgezogen. Der erhaltene Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Cyclohexan/EtOAc (2:1) als Eluent gereinigt. Farblose Kristalle, Schmp. 113 °C (EtOH). Ausbeute: 0,47 g (65%). IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3415$ (NH), 1715 (C=O, Ester), 1665 (C=O, Amid), 1611 (C=C). UV (Dioxan, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 239 (4,27), 291 (4,40). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): $\delta = 2,19$ (s, 2'- CH_3), 2,23 (s, Amid- CH_3), 3,56 (s, 2-COOC CH_3), 3,88 (s, 1'-COOC CH_3), 4,25 (s, NOC H_3), 7,17 (t, J = 8 Hz, 5-H), 7,40 (t, J = 8 Hz, 6-H), 7,41 (d, J = 8 Hz, 4-H), 7,52 (d, J = 8 Hz, 7-H), 12,02 (s, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): $\delta = 19,28$ (2'- CH_3), 25,66 (Amid- CH_3), 51,69 (COOC H_3), 51,92 (COOC H_3), 66,12 (NOC H_3), 100,90 (1'-C), 109,57 (7-C), 115,94 (3-C), 121,30 (4-C), 121,66 (5-C), 122,98 (3a-C), 123,89 (6-C), 126,22 (2-C), 134,87 (7a-C), 153,59 (2'-C), 160,64 (2-COOR), 169,19 (C=O, Amid), 170,03 (1'-COOR). MS (EI): m/z (%) = 360 ($[\text{M}]^+$, 100), 329 (38) $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$. HPLC (1): $t_{\text{s}} = 4,21$. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (360,4)

3.6. 9-Hydroxy-1,3-dimethyl-9H- β -carbolin-4-carbonsäure (13)

0,84 g (2 mmol) **3** werden in 15 ml Me₂CO gelöst. Nach Zugabe von 20 ml 1 mol/l NaOH (20 mmol) lässt man 2 h bei Zimmertemperatur rühren. Das Lösemittel wird i. Vak. abgezogen, abgekühlt und mit 5 ml konz. H₃PO₄ bei 0 °C versetzt. Nach dem Ausschütteln mit 2 × 50 ml CH₂Cl₂ fällt in der H₂O-Phase ein weiß-gelber Niederschlag an, der abgesaugt wird. Zur Reinigung wird mit EtOH ausgekocht. Ausbeute: 0,08 g (16%). Gelbe Kristalle (1 mol/l HCl), Zers. ab 360 °C. IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3400–3320 (OH), 2751–2498 (OH, assoz.), 1656 (C=O), 1629 (C=N). UV (0,1 N-NaOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 258 (4,45), 275 (4,43), 319 (3,62), 424 (3,50). ¹H-NMR ([D₆]DMSO + 1 Tr. TFA, ppm): δ = 2,79 (s, 3-CH₃), 3,18 (s, 1-CH₃), 7,43 (t, J = 8 Hz, 6-H), 7,78 (d, J = 8 Hz, 8-H), 7,84 (t, J = 8 Hz, 7-H), 8,23 (d, J = 8 Hz, 5-H). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO + 1 Tr. TFA, ppm): δ = 16,06 (1-CH₃), 17,31 (3-CH₃), 109,92 (C-8), 113,83 (C-4b), 121,68 (C-6), 122,35 (C-4), 123,88 (C-5), 123,95 (C-4a), 130,17 (C-9a), 131,80 (C-7), 137,47 (C-3), 139,27 (C-1), 142,34 (C-8a), 166,74 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 256 ([M]⁺, 36), 240 (100). HPLC (2): t_s = 0,27. C₁₄H₁₂N₂O₃ · 1,5 H₂O (283,3)

3.7. 1,3-Dimethyl-9H- β -carbolin-4-carbonsäure (14)

0,52 g (2 mmol) **12** werden in 50 ml AcOH 96% gelöst. Nach Zusatz von 20 mmol Zn-Granalien (aktiv, nach DAB 10) erhitzt man 1 d unter Rückfluss und Rühren. Man saugt ab, entnimmt die Zn-Granalien, vereinigt den Niederschlag wieder mit dem Filtrat und versetzt mit 1 mol/l HCl. Aus der Suspension wird zunächst eine klare Lösung, aus der bei weiterer Zugabe von HCl ein erneuter Niederschlag entsteht, der abgesaugt wird. Ausbeute: 10%. Gelbe Kristalle, Schmp. 290 °C (MeOH). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3415 (NH), 2921–2778 (OH, assoz.), 1722 (C=O), 1646 (C=N), 1629 (C=C). UV (MeOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 249 (4,43), 291 (3,95), 304 (3,89), 359 (3,68), 381 (3,57). ¹H-NMR ([D₆]DMSO, ppm): δ = 2,78 (s, 3 H, 3-CH₃), 3,00 (s, 3 H, 1-CH₃), 7,34 (t, J = 7 Hz, 6-H), 7,70 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7,73 (d, J = 8 Hz, 8-H), 8,20 (d, J = 8 Hz, 5-H), 12,77 (s, NH). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO, ppm): δ = 17,11 (1-CH₃), 18,35 (3-CH₃), 112,63 (C-8), 118,47 (C-4b), 120,61 (C-6), 121,39 (C-4), 123,67 (C-5), 126,76 (C-4a*), 130,45 (C-9a*), 132,83 (C-7*), 138,32 (C-3), 140,39 (C-1), 143,09 (C-8a*). MS (EI): m/z (%) = 240 ([M]⁺, 100). HPLC (3): t_s = 3,26. C₁₄H₁₂N₂O₂ · 4 H₂O (312,3)

3.8 Methyl-9-methoxy-1,3-dimethyl-9H- β -carbolin-4-carboxylat (15)

0,13 g (0,5 mmol) **12** werden in 30 ml Me₂CO suspendiert. Nach Zugabe von 0,70 g (5 mmol) K₂CO₃ und 0,15 ml (1 mmol) DBU wird mit 5 ml MeI versetzt. Nach 1 d bei 40 °C zieht man überschüssiges MeI und Lösemittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird mit 50 ml Wasser aufgenommen und mit 3 · 50 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Abziehen des Lösemittels wird mit Flash-Chromatographie unter Verwendung von EtOAc/Cyclohexan (1:2) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 0,05 g (35%). Farblose Kristalle, Schmp. 65 °C (EtOH). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 1725 (C=O, Ester), 1616 (C=N), 1578 (C=C). UV (MeOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 242 (4,47), 294 (4,00), 357 (3,71). ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ = 2,71 (s, 3-CH₃), 2,98 (s, 1-CH₃), 4,00 (s, NOCH₃), 4,09 (s, COOCH₃), 7,25 (t, J = 8 Hz, 6-H), 7,54 (d, J = 8 Hz, 8-H), 7,57 (t, J = 7 Hz, 7-H), 7,97 (d, J = 8 Hz, 5-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): δ = 21,19 (1-CH₃), 22,53 (3-CH₃), 52,50 (NOCH₃), 64,10 (COOCH₃), 109,61 (C-8), 117,28 (C-4b*), 118,57 (C-6*), 121,26 (C-4*), 123,59 (C-5), 124,45 (C-4a), 129,06 (C-9a), 130,76 (C-7), 139,67 (C-1*), 143,04 (C-3*), 146,24 (C-8a), 169,35 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 284 ([M]⁺, 97), 253 (100). HPLC (1): t_s = 6,18. C₁₆H₁₆N₂O₃ (284,3)

3.9. 2,6-Dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarbonensäure (21)

0,32 g (1 mmol) **2** werden in 500 ml Me₂CO gelöst und 6 h mit UV-A Licht (315–400 nm) bestrahlt. Dann wird i. Vak. eingeeengt und abgesaugt. Ausbeute: 0,2 g (67%). Beige-gelbe Kristalle, Zers. ab 235 °C (EtOH). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3588–3424 (OH), 2923–2513 (OH, assoz.), 1719 (C=O), 1628 (C=N), 1607 (C=C), 1260 [(E)-Dimer]. UV (0,1N-NaOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 216 (4,31), 279 (3,98), 314 (3,80). ¹H-NMR ([D₆]DMSO, ppm): δ = 2,58 (s, 6 H, CH₃), 6,52 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 7,54 (t, J = 7 Hz, 4'-H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 3'-H), 7,89 (t, J = 8 Hz, 5'-H), 13,24 (s, br., 2 H, COOH). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO, ppm): δ = 22,77 (CH₃), 106,92 (C-4*), 128,34 (C-3,5), 129,03 (C-6*), 131,19 (C-5*), 135,97 (C-3*), 140,14 (C-1*), 142,18 (C-4*), 153,72 (C-2,6), 162,18 (C-2'), 168,29 (COOH). MS (FAB): negativ: m/z (%) = 448 (20) [M + TEA]⁻, 300 (96) [M]⁻. HPLC (2): t_s = -0,11. C₁₅H₁₂N₂O₅ (300,3)

3.10. Bis(2-cyanoethyl)-2,6-dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (22)

2,12 g (5 mmol) **3** werden in 50 ml EtOH gelöst. Die Lösung wird unter N₂ und Rühren bei Zimmertemperatur für 6 h mit UV-A Licht (315–

400 nm) bestrahlt. Dann wird i. Vak. eingeeengt, abgekühlt und abgesaugt. Ausbeute: 1,42 g (70%). Blaugrüne Kristalle, Schmp. 123 °C (EtOH). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2257 (C≡N), 1722 (C=O, Ester), 1646 (C=N), 1617 (C=C), 1493 (N=O). UV (Dioxan, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 240 (4,08), 281 (3,95), 312 (3,76). ¹H-NMR ([D₆]DMSO, ppm): δ = 2,64 (s, 6 H, CH₃), 2,51–2,56 (m, 4 H, CH₂CN), 3,95–4,05 (m, 4 H, OCH₂), 6,59 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 7,61 (d + t, J = 8 Hz, 2 H, 3'-H + 4'-H), 7,90 (t, J = 8 Hz, 5'-H). MS (EI): m/z (%) = 406 ([M]⁺, 6), 308 (100). HPLC (1): t_s = 1,34. C₂₁H₁₈N₄O₅ (406,4)

3.11. 6-Hydroxy-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carbonsäure (23)

0,81 g (2 mmol) **18** werden in 50 ml Me₂CO gelöst. Nach Zusatz von 20 ml 1 mol/l NaOH (20 mmol) und 2 h Rühren bei Zimmertemperatur fügt man 90 ml HCl (90 mmol) und 50 ml CH₂Cl₂ zu. Der zwischen den Phasen gebildete Niederschlag wird abgesaugt. Ausbeute: 0,23 g (28%). Gelbe Kristalle, Schmp. 272 °C (EtOH). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3439–3423 (NOH), 2520 (OH, Carbonsäure, assoz.), 1678 (C=O, Carbonsäure), 1650 (C=O, Hydroxamsäure), 1605 (C=N), 1585 (C=C). UV (0,1 N-NaOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 239 (4,56), 254 (4,47), 336 (3,84), 370 (3,72). ¹H-NMR ([D₆]DMSO, ppm): δ = 2,61 (s, 2-CH₃), 3,06 (s, 4-CH₃), 7,34 (t, J = 8 Hz, 9-H*), 7,75 (t, J = 8 Hz, 8-H*), 7,81 (d, J = 8 Hz, 7-H), 8,28 (d, J = 8 Hz, 10-H), 11,45 (s, br., NOH). ¹³C-NMR* ([D₆]DMSO, ppm): δ = 22,49 (4-CH₃), 27,09 (2-CH₃), 113,07 (C-7), 114,12 (C-10a), 116,87 (C-1), 122,30 (C-9), 123,05 (C-10b), 125,62 (C-10), 132,25 (C-8), 136,11 (C-4a), 138,34 (C-2), 154,49 (C-4), 156,38 (C-6a), 160,90 (C-5), 171,12 (COOH). MS (EI): m/z (%) = 284 ([M]⁺, 100). HPLC (3): t_s = 0,21. C₁₅H₁₂N₂O₄ (284,3)

3.12. Di(tert-butyl)-2,6-dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (24)

2,15 g (5 mmol) **4** werden in 80 ml Me₂CO gelöst. Man lässt 6,85 g (12,5 mmol) (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ gelöst in 10 ml H₂O, zutropfen. Nach 2 h Rühren bei Zimmertemperatur zieht man das Lösemittel i. Vak. ab, versetzt mit 100 ml H₂O und schüttelt mit 3 × 50 ml CH₂Cl₂ aus. Die organische Phase wird mit 50 ml gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abgezogen. Ausbeute: 1,91 g (89%). Farblose Kristalle, Schmp. 145 °C (EtOH). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 1720 (C=O, Ester), 1529, 1350 (NO₂). UV (Dioxan, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 240 (4,10), 259 (3,99). ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ = 1,17 (s, 18 H, C(CH₃)₃), 2,63 (s, 6 H, CH₃), 7,29 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 7,61 (t, J = 8 Hz, 4'-H*), 7,67 (t, J = 8 Hz, 5'-H*), 8,29 (d, J = 8 Hz, 3'-H). MS (EI): m/z (%) = 428 ([M]⁺, 2), 270 (100). HPLC (1): t_s = 4,42. C₂₃H₂₈N₂O₆ (428,5)

³ Aus der geplanten Dissertation H. J. Baltrusch, TU Braunschweig

⁴ Das Indol-Derivat **5** wird auch bei der elektrochemischen Reduktion von Nifedipin zum 4-(2-Hydroxylaminophenyl)-DHP, dessen Disproportionierung zum 4-(2-Aminophenyl)-DHP und 4-(2-Nitrosophenyl)-DHP und nachfolgende Umlagerung der letztgenannten Substanz erhalten [7].

⁵ Die Strukturen von **7**, **13** und **23** konnten auch durch aufwendige NMR-Analysen in eindeutiger Weise ermittelt werden. Diese umfassten ¹H-, ¹³C- und ¹⁵N-NMR-Spektren, die 2D-Techniken H,H-COSY, HSQC und HMBC sowie NOE-Differenzspektren, und die Heranziehung von Vergleichsdaten strukturell ähnlicher Verbindungen aus der Literatur. Die Einzelheiten dieser Analysen werden an anderer Stelle publiziert.

⁶ Die 3,1'- und die beiden C–N-Bindungen haben als Teile eines konjugierten Systems partiellen Doppelbindungscharakter.

Literatur

- Meyer, H.; Bossert, F.; Wehinger, E.; Stoepel, K.; Vater, W.: *Arzneim. Forsch.* **31**, 407 (1981)
- Goldmann, S.; Stoltefuß, J.: *Angew. Chem.* **103**, 1587 (1991)
- Akira, K.; Baba, S.; Aoki, S.: *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 3000 (1988)
- Cooper, K.; Fray, M. J.; Parry, M. J.; Richardson, K.; Steele, J.: *J. Med. Chem.* **35**, 3115 (1992)
- Bossert, F.; Horstmann, H.; Meyer, H.; Vater, W.: *Arzneim. Forsch.* **29**, 226 (1979)
- Born, L.; Goldmann, S.; Wünsche, Ch.; Görlitzer, K.; Buß, D.: *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321**, 855 (1988)
- Hazard, R.; Hurvois, J. P.; Moinet, C.; Tallec, A.; Burgot, J. L.; Eon-Burgot, G.: *Electrochim. Acta* **36**, 1135 (1991)

Eingegangen am 22. April 1999
Angenommen am 15. Juni 1999

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