

Potenzielle Antiallergika – Darstellung und Reaktionen von 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-*b*]pyridin-2-carbonsäureestern^{1–3}

K. GÖRLITZER und C. KRAMER

Die Titelsubstanzen **5** waren nach Verseifung des 3-Aminobenzo[*b*]furan-2-carbonsäureethylesters (**3**) und anschließende Umsetzung mit Acetylenedicarbonsäurediestern zugänglich. Die Ester **5** reagierten mit Alkyljodiden zu einem Gemisch der 4-Alkoxy-pyridine **8** und *N*-Alkyl-pyridone **9**. Durch alkalische Hydrolyse der Ester **5**, **8** und **9** wurden die Carbonsäuren **6**, **11** und **12** erhalten. Die Carbonsäure **6** ließ sich zum anellierten Pyridon **7** decarboxylieren. Die Tetrazole **21** und **22** wurden ausgehend von den Estern **8** und **9** synthetisiert. Zuerst erfolgte eine Reduktion zu Carbinolen, deren selektive Oxidation die Aldehyde **15** und **16** ergab. Aus diesen wurden die Aldoxime dargestellt und durch Dehydratisierung zu Nitrilen umgesetzt, die Stickstoffwasserstoffsäure addierten. In der Hantzsch-Synthese reagierten die Carbaldehyde **15** und **16** mit β -Aminocrotonsäureestern zu den 1,4-Dihydropyridinen (DHP) **23** und **24**, deren Dehydrierung zu den Pyridinen **25** und **26** führte. Das unsymmetrische Pyridin **27b** fiel als Nebenprodukt bei der DHP-Synthese mit **15b** an. Die DHP **23** und **24** sind gegen Oxidation stabiler als die Standardsubstanz Nifedipin.

Synthesis and reactions of 1,4-dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-*b*]pyridine-2-carboxylic acid esters

The title compounds **5** were received from the saponification of ethyl 3-aminobenzo[*b*]furan-2-carboxylate (**3**) followed by reaction with acetylenedicarboxylic diesters. The esters **5** reacted with alkyl iodides to give mixtures of the 4-alkoxy-pyridines **8** and the *N*-alkylpyridones **9**. Alkaline hydrolysis of the esters **5**, **8** and **9** yielded the carboxylic acids **6**, **11** and **12**. The carboxylic acid **6** could be decarboxylated to afford the annulated pyridone **7**. The tetrazoles **21** and **22** were synthesized starting from the esters **8** and **9**. At first, reduction afforded carbinols, subsequent selective oxidation yielded the aldehydes **15** and **16**, which were converted into aldoximes. Dehydration of the aldoximes formed nitriles, which added hydrazoic acid. The carbaldehydes **15** and **16** reacted in the Hantzsch-Synthesis with β -aminocrotonic acid esters to form the 1,4-dihydropyridines (DHP) **23** and **24**, which could be dehydrogenated to obtain the pyridines **25** and **26**. The unsymmetrical pyridine compound **27b** was isolated as a by-product using **15b** in the DHP-synthesis. The DHP **23** and **24** were more stable against oxidation than the reference drug nifedipine.

1. Einleitung

Die 4-Oxo-4*H*-[1]benzofuro[3,2-*b*]pyran-2-carbonsäure **A** [1, 2] zeigt im passiven cutanen Anaphylaxie (PCA)-Test [1, 3] an Ratten eine ED₅₀ von 4 mg/kg. **A** ist allerdings weniger antiallergisch aktiv als die Standardsubstanz (Di)Natriumcromoglicat (DNCG) mit einer ED₅₀ von 2,5 mg/kg. Dagegen liegt die antiallergische Wirkung des 2-(1*H*)Tetrazolylpyrrons **B** mit einer ED₅₀ von 1,9 mg/kg in der Größenordnung von DNCG [4]. Die wirksame Konzentration der Nachfolgesubstanz Nedocromil liegt um eine Zehnerpotenz niedriger als bei DNCG [5]. Nedocromil enthält als Strukturelemente neben einer 4-Pyron-2-carbonsäure eine 4-Pyridon-2-carbonsäure. Derivate mit anellierten *N*-unsubstituierten 4-Pyridon-2-carbonsäuren erwiesen sich im PCA-Test ebenfalls als antiallergisch stärker wirksam [6–8]. Aber auch anellierte Pyridin-2-carbonsäuren [9] wie Minocromil [10] sind zur Prophylaxe bei allergischem Asthma geeignet (Schema 1).

In Fortführung früherer Arbeiten [2, 11, 12] sind deshalb [1]Benzofuro[3,2-*b*]pyridin-2-carbonsäuren von Interesse. Dies gilt auch für Verbindungen, die anstelle einer 2-Carboxyl-Funktion in 2-Position einen (1*H*-Tetrazolyl)-Substituenten besitzen [13].

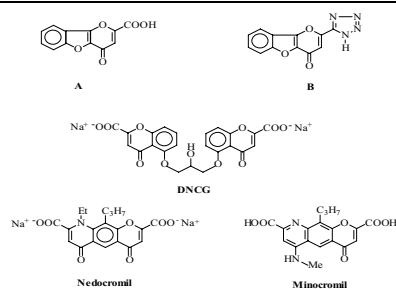
Für das 1,4-Dihydropyridin (DHP) Nifedipin konnte in Fällen von Bronchialasthma mit reversibler Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur eine ausgeprägte bronchienerweiternde Wirkung festgestellt werden [14, 15]. Als mögliche Leitstruktur lassen sich daher [1]Benzofuro[3,2-*b*]pyridine mit einem DHP-Substituenten konzipieren. Die 4-Pyridon-3-carbonsäure-Struktur ist andererseits für

die bakterizide Wirkung der Gyrasehemmer essenziell [16–18]. Pharmazeutisches Interesse beanspruchen deshalb auch die isomeren 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-*b*]pyridin-3-carbonsäuren und deren Derivate.

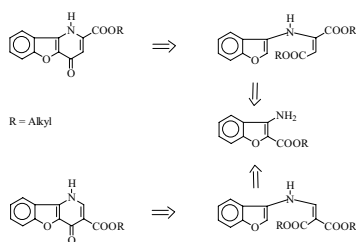
Sowohl in 2-Stellung als auch in 3-Position funktionalisierte anellierte 4-Pyridone sollten ausgehend von den gleichen Retronen [19] zugänglich sein. Für die strukturell verwandten 4,5-Dihydro-4-oxo-1*H*-pyrido[3,2-*b*]indol-2- und 3-carbonsäuren ist dies mit den 3-Aminoindol-2-carbonsäureestern als Retron bereits gelungen [20, 21]. Die retrosynthetische Analyse [19] der 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-*b*]pyridin-2- und 3-carbonsäureester führt zu den 3-Amino-benzofuran-2-carbonsäureestern (Schema 2).

Hier wird zunächst über die Darstellung der Titelverbindung und die Transformation der funktionellen Gruppen im Pyridon-Teil berichtet.

Schema 1



Schema 2



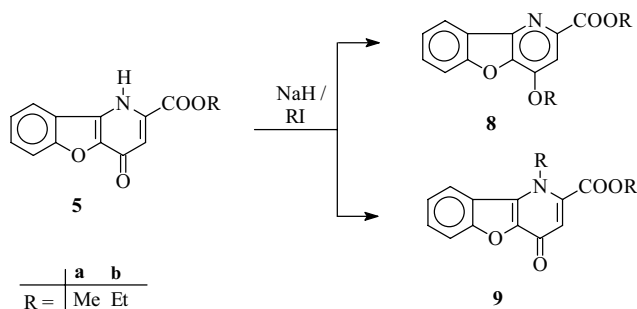
2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Synthese von [1]Benzofuro[3,2-*b*]pyridin-2-carbonsäure

Zur Darstellung des als Edukt benötigten 3-Aminobenzofuran-2-carbonsäureethylesters (**3**) wurde 2-Hydroxybenzonitril (**1**) mit Bromessigsäureethylester und Natriumethanolat als Base in Methylglykol umgesetzt. Die Thorpe-Cyclisierung des isolierten Phenoethers **2** zu **3** erfolgte mit ethanolischer Natriumethanolat-Lösung [22]. In Anlehnung an ein Verfahren zur Darstellung von 4,5-Dihydro-4-oxo-1*H*-pyrido[3,2-*b*]indol-2-carbonsäureethylester [20] wurde zunächst durch Erhitzen mit ethanolischer Kalilauge das Kaliumsalz **4** hergestellt. Dieses reagierte mit Acetylendicarbonsäureestern in Eisessig nach Decarboxylierung zum 3-Aminobenzofuran unter Addition an die C-C-Dreifachbindung und cyclisierte zu den linear anellierten [1]Benzofuro[3,2-*b*]pyridon-2-carbonsäureestern **5**. Die alkalische Verseifung der Ester **5** lieferte die Carbonsäure **6**, die beim Erhitzen in Diphenylether zum 4-Pyridon **7** decarboxylierte.

Die Verbindungen **5**–**7** liegen in der 4-Pyridon-Form vor, wie die Lage der Carbonylvalenzschwingung für ein vinyloges Amid bei 1660 cm⁻¹ im IR-Spektrum beweist. Die elektronenziehende Carboxyl-Funktion in 2-Stellung

Schema 4

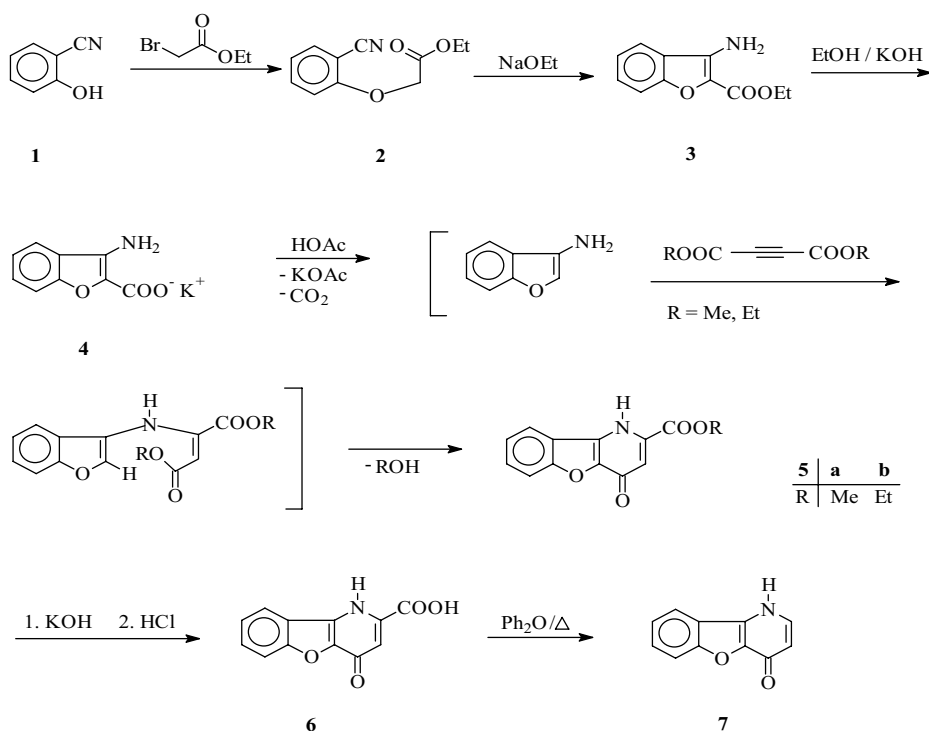


bei **5** und **6** bewirkt, dass das Singulett von 3-H entschirmt bei $\delta = 7,0$ in Resonanz tritt. Bei **7** wird 3-H diamagnetisch verschoben als Dublett bei $\delta = 6,6$ registriert, während das Dublett von 2-H durch den Elektronenzug der 4-Pyridon-Carbonylgruppe bei tiefem Feld ($\delta = 8,0$) auftritt.

2.2. *N*- und *O*-Alkylierung von [1]Benzofuro[3,2-*b*]pyridinen

Die Umsetzung des Pyridonmethylesters **5a** mit Methyljodid und Natriumhydrid in Dimethylformamid (DMF) ergab ein Gemisch der *O*- und *N*-Alkylierungsprodukte **8a** und **9a**. Durch Zentrifugalschichtchromatographie (CLC) an Kieselgel konnten die Komponenten getrennt und zu etwa gleichen Anteilen in guter Ausbeute isoliert werden. Bei der entsprechenden Reaktion des Pyridonethylesters **5b** mit Ethyljodid war dagegen die *O*-Alkylierung stark bevorzugt. Dies lässt auf eine sterische Hinderung durch die Ethylesterfunktion schließen. Außerdem verlief die Reaktion wesentlich langsamer und lieferte geringere Ausbeuten. Die Pyridine **8** lassen sich von den Pyridonen **9** durch spektroskopische Methoden deutlich unterscheiden.

Schema 3



Schema 5

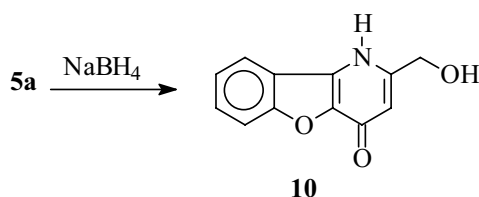


Tabelle: Halbstufenpotenziale von 1,4-DHP und 14

| Substanz | $E_{1/2}$ (V) vs GKE | |
|------------|----------------------|------|
| Nifedipin | 1,15 | |
| 14 | | 1,33 |
| 23a | 1,29 | |
| 23b | 1,28 | |
| 24a | 1,28 | 1,47 |
| 24b | 1,27 | 1,53 |

Im IR-Spektrum zeigen beide Alkylierungsprodukte eine Ester-Carbonylbande bei 1730 cm^{-1} , nur bei **9** tritt eine zusätzliche Carbonylschwingung bei 1650 cm^{-1} auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum absorbiert das Pyridin-3-H ($\delta = 7,2$) von **8** gegenüber dem Pyridon-3-H ($\delta = 6,9$) von **9** bei

tieferem Feld, während die chemische Verschiebung sowohl der *N*- und *O*-Methyl- als auch der *N*- und *O*-Methylen-Protonen annähernd gleich ist. Auch das UV/Vis-Spektrum erlaubt eine Differenzierung. Das längstwellige Maximum der Merocyanine **9** ($\lambda = 392\text{ nm}$) ist gegenüber dem der Heteroaromaten **8** ($\lambda = 348\text{ nm}$) deutlich bathochrom verschoben.

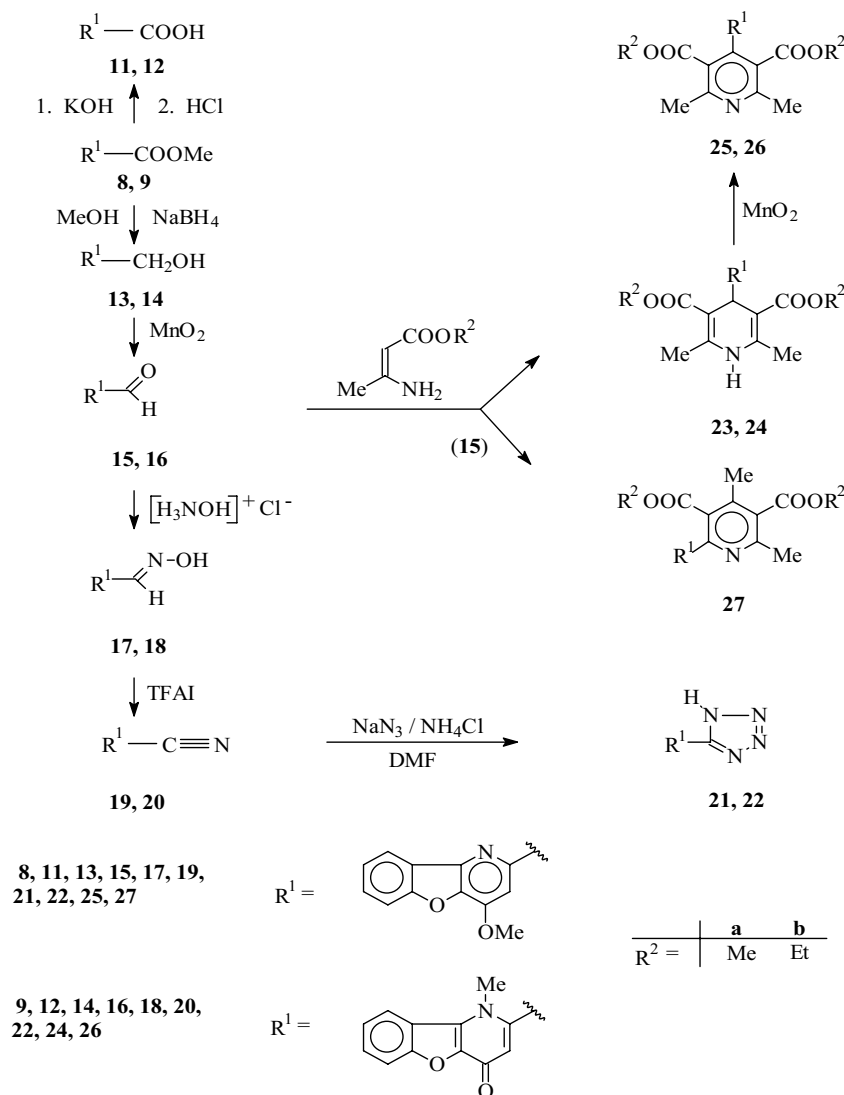
Durch alkalische Verseifung der Ester **8** und **9** wurden die Pyridin-2-carbonsäure **11** und die 4-Pyridon-2-carbonsäure **12** erhalten (Schema 6).

2.3. Darstellung und Reaktionen von [1]Benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbaldehyden

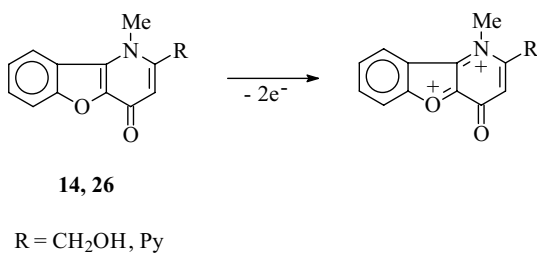
Die als Edukte für die Darstellung von 1,4-DHP vom Nifedipin-Typ durch Hantzsch-Synthese [23] benötigten Aldehyde sollten durch Boranat-Reduktion der Ester **5**, **8** und **9** zu Carbinolen und deren partielle Oxidation zugänglich sein. Wegen der schlechten Löslichkeit des Pyridonesters **5a** in Methanol wurde das Lösemittel zu einer Verreibung der Substanz mit überschüssigem Natriumborhydrid zugetropft und in guter Ausbeute der primäre Alkohol **10** erhalten.

Während die Reduktion des *N*-Methylpyridonesters **9a** zum Carbinol **14** nach 4 bis 5 h beendet war, betrug die

Schema 6



Schema 7



Reaktionszeit für den Pyridinester **8a** 36 h, wobei nur etwa die Hälfte der Ausbeute erzielt wurde. Als Ursache für die unterschiedliche Reaktivität können elektronische Effekte angeführt werden. Im 4-Pyridon **9** mit vinyloger Amid-Funktion weist der Stickstoff eine partiell positive Ladung auf und zieht Boranat-Ionen an, während der Stickstoff im 4-Methoxypyridin **8** partiell negativ geladen ist und das Reagenz elektrostatisch abstößt. Die gelungene Umsetzung der Ester zu den Carbinolen wird durch das Fehlen der Estercarbonylbände im IR-Spektrum erkannt. Im ¹H-NMR-Spektrum bewirkt der Austausch einer Elektronenakzeptor-Gruppe durch eine Donator-Gruppe eine diamagnetische Verschiebung des 3-H um durchschnittlich 0,4 ppm.

Zur selektiven Dehydrierung von Carbinolen zu Aldehyden ist aktivierter Braunstein [24] geeignet. Durch Erhitzen der Reaktanden in Toluol wurden die Carbaldehyde **15** und **16** allerdings nur in mäßigen Ausbeuten erhalten, während bei Einsatz des Carbinols **10** kein definierbares Produkt isoliert werden konnte. Das Vorliegen der Aldehyde **15** und **16** wird durch die Carbonylvalenzschwingung bei 1710 cm⁻¹ im IR-Spektrum und das Aldehyd-Proton im ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta > 10$ bewiesen.

Aus den Aldehyden **15** und **16** wurden mit Hydroxylaminhydrochlorid die Aldoxime **17** und **18** dargestellt, die nach den ¹H-NMR-Spektren als Gemisch der geometrischen Isomere vorliegen.

Bei Aldoximen beträgt die Differenz der chemischen Verschiebungen von Aldimin- und Hydroxyl-Proton bei *E*-Isomeren ca. 3 ppm und bei *Z*-Isomeren ca. 4 ppm [25]. Eine Zuordnung lässt sich daraufhin jedoch nicht eindeutig treffen, da die ermittelten Differenzen bei **17** und **18** durchweg mehr als 4 ppm betragen. Das Aldimin-Proton der *E*-Form tritt jedoch durch die Nähe der OH-Gruppe bei tieferem Feld in Resonanz als das Aldimin-Proton der *Z*-Form [26–28]. Außerdem kehren sich die Verhältnisse für die chemische Verschiebung des 3-H um, so dass die Signale des *E*-Isomers bei höherem Feld registriert werden als die des *Z*-Isomers [29]. Für **18** ergibt sich daraufhin ein Überschuss der *Z*-Form von 60%. Bei **17** wird den Kriterien der Differenz der chemischen Verschiebung ($\delta \text{ OH} - \delta \text{ HC=N}$) und $\delta \text{ HC=N}$ gegenüber $\delta \text{ 3-H}$ der Vorzug gegeben und damit ein Überschuss der *E*-Form mit 74% für wahrscheinlich erachtet.

Aldoxime lassen sich mit Trifluoracetylimidazol (TFAI) in guten Ausbeuten zu Nitrilen dehydratisieren [30]. Aus den Aldoximen **17** und **18** wurden nach dieser Methode die Nitrile **19** und **20** erhalten. Die Struktur wird durch die Nitrilbände im IR-Spektrum bei 2250 cm⁻¹ belegt.

Die Reaktion der Nitrile **19** und **20** mit Natriumazid/Ammoniumchlorid [31] führt zu den 1*H*-Tetrazolen [32] **21** und **22**. Die Fragmentierung der Tetrazole im Massenspektrometer erfolgt in Umkehrung zur Synthese unter Eliminierung von Stickstoffwasserstoffsäure.

Zur Darstellung der 1,4-DHP **23** und **24** durch Hantzsch-Synthese erwies sich das Erhitzen der Aldehyde **15** und

16 mit β -Aminocrotonsäureestern in Eisessig noch als beste Variante. Trotz langer Reaktionszeiten (7 d) waren die Ausbeuten schlecht bis mäßig. Die ¹H-NMR-Spektren beweisen mit dem Singulett für die Protonen der 2,6-Methylgruppen den symmetrischen Bau und mit weiteren Singulett für 4-H und 1-NH das Vorliegen der 1,4-DHP-Struktur. In den Massenspektren der 1,4-DHP erfolgt die für diese Substanzklasse typische Fragmentierung unter Verlust des 4-Substituenten.

Die DHP **23** und **24** ließen sich mit aktiviertem Braunstein zu den korrespondierenden symmetrischen Pyridinen **25** und **26** dehydrieren. In den ¹H-NMR-Spektren zeigt sich dies durch das Fehlen der Methin- und NH-Singulett sowie die Tieffeldverschiebung der 2,6-Methylprotonen und des 3'-H.

Bei der Aufarbeitung der Mutterlauge von **23b** konnte ein Nebenprodukt isoliert werden, das auf Grund der spektroskopischen Daten ein Isomer der symmetrischen Pyridin-Verbindung **25b** sein muß. Im ¹H-NMR-Spektrum werden für die Protonen der Ethylestergruppen und der C-Methylgruppen jeweils getrennte Signale registriert. Bei dem Nebenprodukt handelt es sich demnach um das durch Luftsauerstoff aus dem labilen 1,2-DHP gebildete unsymmetrische Pyridin-Derivat **27b**. Die konkurrierende Bildung von 1,2-DHP bei der Hantzsch-Synthese ist auf unabhängigen Wege nachgewiesen worden [33, 34].

2.4. Elektrochemische Untersuchungen

Zur Prüfung der synthetisierten 1,4-DHP auf Stabilität wurden die Halbstufenpotenziale für das Redox-Paar 1,4-DHP/Py ermittelt [35–37]. Als Verfahren wurde die Differenzpulsvoltammetrie (DPV) benutzt. Die anodische Oxidation der DHP an der rotierenden Platinelektrode (RPE) gegen die gesättigte Kalomel-Elektrode (GKE) wurde in Acetonitril-Lösungen durchgeführt, die als Leitsalz Lithiumperchlorat (0,05 molar) enthielten [38]. Aus den Spitzenpotenzialen (*E*_p) der Glockenkurven mit der Pulsamplitude (ΔE) wurden die Halbstufenpotenziale nach: $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$ errechnet [39]. Als Referenzsubstanz diente Nifedipin.

Im Vergleich mit der Referenzsubstanz Nifedipin erwiesen sich die 1,4-DHP **23** als stabiler gegenüber Oxidationsmitteln. Überraschenderweise zeigten die 1,4-DHP **24** zwei Spitzenpotenziale. Diese Beobachtung lässt sich durch die zusätzliche Oxidation der vinylogenen Oxyamin-Partialstruktur zu einem 1,2-Chinon-2-imin-Dikation erklären. Beiden Vorgängen liegt eine einstufige zwei-elektronige Oxidation zugrunde. Zur Überprüfung wurde das Carbinol **14** als Vergleichssubstanz hinzugezogen. Auch hier erfolgt eine einstufige zweielektronige Oxidation. Die *E*_{1/2}-Werte für **24** bei etwa 1,3 V sind der 1,4-DHP Struktur zuzuordnen, da diese mit den *E*_{1/2}-Werten von **23** gut übereinstimmen und die chemische Oxidierbarkeit beider 1,4-DHP vergleichbar ist.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben [40]

3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Pyridon-2-carbonsäureester **5** (AAV 1)

10,8 g (50 mmol) **4** werden auf einmal mit einer Mischung von 100 ml Eisessig und 60 mmol des entsprechenden Acetylcendicarbonsäurediesters versetzt. Die Suspension, die eine heftige Gasentwicklung zeigt, wird 4 h bei RT gerührt. Intermediär entsteht eine klare braune Lösung, aus der mit zunehmender Zeit das Reaktionsprodukt ausfällt. Man lässt über Nacht stehen, saugt ab, wäscht zuerst mit 100 ml AcOH, dann mit 200 ml Et₂O, trocknet und kristallisiert aus dem angegebenen Lösungsmittel um.

3.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Carbonsäuren 6, 11 und 12 (AAV 2)

1 mmol Ester (**5a**, **8**, **9**) wird mit 40 ml EtOH 96% und 20 ml KOH 50% 30 min unter Rückfluss erhitzt. Die nach dem Abkühlen erhaltene klare Lösung wird mit 50 ml H₂O verdünnt und vorsichtig mit HCl 36% angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, mit 100–200 ml H₂O säurefrei gewaschen, getrocknet und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

3.4. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Methylierung des 4-Pyridons **5a** (AAV 3)

0,69 g (3 mmol) **5a** werden mit 0,14 g (6 mmol) NaH vermischt. Man fügt unter Rühren 70 ml DMF hinzu, erwärmt auf 70 °C und pipettiert 0,85 g (6 mmol) MeI zum Reaktionsansatz. Nach 3 h Rühren bei 70 °C lässt man auf RT abkühlen und gießt die klare gelbe Lösung auf 300 ml Eiswasser. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Aus dem getrockneten Rohprodukt wird eine gesätt. Lösung in CHCl₃/EtOAc (9:2) hergestellt, die durch CLC an Kieselgel getrennt wird. Es werden 100 ml der gesätt. Lösung auf die rotierende, nicht vorbehandelte Platte aufgetragen. 1. Fraktion **8a**, Eluent: Et₂O/Petroläther, Sdp. 30–75 °C (1:1). 2. Fraktion **9a**, Eluent: CHCl₃/EtOAc (9:2). Die Fraktionen werden i. Vak. eingengt und umkristallisiert.

3.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Ethylierung des 4-Pyridons **5b** (AAV 4)

0,26 g (1 mmol) **5b**, 0,07 g (3 mmol) NaH und 40 ml DMF werden unter Rühren auf 60–70 °C erwärmt. Man fügt 0,47 g (3 mmol) EtI hinzu und rührt 5 h. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand mit 30 ml H₂O versetzt und mit 120 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, bis auf 15 ml eingengt und durch CLC an Kieselgel mit CHCl₃/EtOAc (9:2) als Eluent gereinigt. Die erhaltenen Fraktionen werden eingedampft und die Rohprodukte umkristallisiert.

3.6. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Carbinole **13** und **14** (AAV 5)

3 mmol Ester (**8**, **9**) werden in der zur Lösung notwendigen Menge MeOH unter Erwärmen und Rühren gelöst. Man lässt auf RT erkalten und fügt 10 mmol NaBH₄ zum Ansatz hinzu. Unter dc Kontrolle wird der Reaktionsansatz so lange mit kleinen Portionen NaBH₄ versetzt, bis sich kein Edukt mehr nachweisen lässt. Die Reaktionszeiten sind bei den einzelnen Substanzen angegeben. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt unter kräftigem Schütteln mit 250 ml kaltem H₂O gemischt. Der Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

3.7. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Aldehyde **15** und **16** (AAV 6)

1 mmol Carbinol (**13**, **14**) wird in der benötigten Menge Toluol unter Erwärmen gelöst. Man lässt auf 50 °C abkühlen, fügt aktiviertes MnO₂ im Überschuss hinzu und erhitzt so lange unter Rückfluss am Wasserabscheider, bis sich dc kein Edukt mehr nachweisen lässt. Es wird heiß über eine Fritte G 3 abgesaugt und mehrmals mit insgesamt 500 ml heißem EtOAc gewaschen. Die vereinigten Lösungsmittel werden bis auf 50 ml i. Vak. eingengt und zur Beseitigung letzter Spuren an MnO₂ klar filtriert, i. Vak. zur Trockne eingedampft und das Rohprodukt aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

3.8. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Aldoxime **17** und **18** (AAV 7)

1 mmol Carbaldehyd (**15**, **16**) und 2 mmol Hydroxylaminhydrochlorid werden unter Erwärmen in 80 ml EtOH 96% gelöst. Man fügt 0,05 ml HCl 36% zum Ansatz und rührt 1 d bei RT. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

3.9. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Nitrile **19** und **20** (AAV 8)

1 mmol Carbaldoxim (**17**, **18**) wird mit 80 ml THF und 5 mmol Trifluoracetylimidazol (TFAI) 5 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen, fügt 50 ml H₂O hinzu und extrahiert mit 100 ml CHCl₃. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft.

3.10. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Tetrazole **21** und **22** (AAV 9)

Unter Eiskühlung wird eine Suspension aus 1 mmol Carbonitril (**19**, **20**) und 50 ml DMF hergestellt. Dann werden 10 mmol NaN₃ und 10 mmol NH₄Cl hinzugefügt und der Reaktionsansatz 6 d unter Rühren auf 70 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit

50 ml H₂O versetzt und mit HCl 10% angesäuert. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt, mit 20 ml kaltem H₂O gewaschen, getrocknet und umkristallisiert.

3.11. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur DHP-Synthese nach Hantzsch mit **15** (AAV 10)

0,23 g (1 mmol) **15** und 10 mmol des entsprechenden β -Aminocrotonsäureesters werden in 60 ml AcOH 7 d bei 50–60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand mit 60 ml H₂O versetzt und durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Man saugt ab, trocknet und reinigt durch fraktionierende Kristallisation.

3.12. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur DHP-Synthese nach Hantzsch mit **16** (AAV 11)

0,23 g (1 mmol) **16** und 10 mmol des entsprechenden β -Aminocrotonsäureesters werden in 80 ml AcOH gelöst und 7 d bei 65–75 °C unter dc Kontrolle gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. auf 5 ml eingengt, mit 20 ml Toluol versetzt und 12 h bei 4 °C aufbewahrt. Man saugt ab und kristallisiert um.

3.13. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyridine **25** und **26** (AAV 12)

0,5 mmol 1,4 DHP (**23**, **24**) werden in 100 ml Toluol gelöst, mit 4 mmol aktiviertem MnO₂ versetzt und 8 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wird in der Siedehitze über eine Fritte G 3 abgesaugt und der Rückstand mehrmals mit insgesamt 200 ml EtOAc gewaschen. Die vereinigten Lösungsmittel werden bis auf 40 ml i. Vak. abdestilliert, filtriert und zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

3.14. Kalium 3-Aminobenzo[b]furan-2-carboxylat (**4**)

102 g (0,5 mol) **3** [22] werden in 400 ml EtOH 96% und 200 ml KOH 50% 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das nach dem Abkühlen auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit 300 ml kaltem EtOH 96% bis zur Farblosigkeit gewaschen und getrocknet. Fast farblose Kristalle, Ausbeute 88,2 g (86%). C₉H₆KNO₃ (215,2)

3.15. 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethyl-ester (**5a**)

Darstellung aus **4** mit Acetylendicarbonsäuredimethylester nach AAV 1. Gelbe Kristalle, Schmp. 270 °C (EtOH) Ausbeute: 2,55 g (21%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.99 (s, OCH₃), 7.06 (s, 3-H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 9-H), 11.90 (s, br., 1-NH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (C=O, Ester), 1660 (C=O, Pyridon), 1610 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 243 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 213 nm (4.24), 246 (3.77), 306 (3.54), 350 (3.84). C₁₃H₉NO₄ (243,2)

3.16. 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbonsäureethyl-ester (**5b**)

Darstellung aus **4** mit Acetylendicarbonsäurediethylester nach AAV 1. Gelbe Kristalle, Schmp. 248–250 °C (THF) Ausbeute: 2,96 g (23%). MS (EI): m/z (%) = 257 (100) [M]⁺. C₁₄H₁₁NO₄ (257,2)

3.17. 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbonsäure (**6**)

Darstellung aus **5a** gemäß AAV 2. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 350 °C, Zers. (AcOH). Ausbeute: 183 mg (80%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.02 (s, 3-H), 7.46 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.63 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3300–2300 (OH, NH), 1715 (C=O, Säure), 1660 (C=O, Pyridon), 1600 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 229 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 215 nm (4.39), 245 (3.96), 305 (3.70), 348 (3.97). C₁₂H₇NO₄ (229,2)

3.18. 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin (**7**)

0,23 g (1 mmol) **6** werden in 200 ml Ph₂O 18 h rückfließend erhitzt. Man filtriert heiß, versetzt die klare Lösung nach dem Abkühlen mit 100 ml Ligroin und saugt nach 1 d ab. Bräunliche Kristalle, Schmp. 298 °C, Zers. (Ligroin). Ausbeute 52 mg (28%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 6.58 (d, J = 9 Hz, 3-H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.56 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.00 (d, J = 9 Hz, 2-H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 9-H), 11.18 (s, 5-NH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3200–2700 (NH), 1655 (C=O, Pyridon), 1625, 1605 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 185 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 301 nm (3.92), 312 (3.93), 319 (3.96), 326 (3.95), 332 (3.97), 350 (3.76), 363 (3.73), 384 (3.41), 409 (3.03). C₁₁H₇NO₂ (185,2)

3.19. 4-Methoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester (8a)

Darstellung aus **5a** gemäß AAV 3, 1. Fraktion. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 165 °C (Ligroin). Ausbeute: 0,37 g (48%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.00 (s, COOCH₃), 4.04 (s, 4-OCH₃), 7.28 (s, 3-H), 7.51 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.67 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.12 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (C=O), 1615, 1580 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 257 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 246 nm (4.03), 305 (3.75), 348 (4.07). C₁₄H₁₁NO₄ (257,2).

3.20. 4-Ethoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbonsäureethylester (8b)

Darstellung aus **5b** gemäß AAV 4, 1. Fraktion. Fast farblose Kristalle, Schmb. 94–95 °C (EtOH/H₂O). Ausbeute: 71 mg (25%). MS (EI): m/z (%) = 285 (100) [M]⁺. C₁₆H₁₅NO₄ (285,3).

3.21. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester (9a)

Isolierung nach 3.19., 2. Fraktion. Gelbe Kristalle, Schmb. 268–269 °C (EtOH). Ausbeute: 0,31 g (40%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.95 und 3.97 (s, s, 2-COOCH₃, 1-NCH₃), 6.92 (s, 3-H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.63 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (C=O, Ester), 1655 (C=O, Pyridon), 1620 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 257 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 255 nm (3.94), 320 (3.95), 306 (3.57), 392 (3.97). C₁₄H₁₁NO₄ (257,2).

3.22. 1,4-Dihydro-1-ethyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbonsäureethylester (9b)

Isolierung nach 3.20., 2. Fraktion. Gelbe Kristalle, Schmb. 156–157 °C (EtOH/H₂O). Ausbeute: 11 mg (4%) MS (EI): m/z (%) = 285 (100) [M]⁺. C₁₆H₁₅NO₄ (285,3).

3.23. 2-Hydroxymethyl-1,4-dihydro-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-4-on (10)

0,24 g (1 mmol) **5a** wird mit 30 mmol NaBH₄ verrieben, in einen 500 ml Kolben überführt und unter Rühren tropfenweise mit 250 ml MeOH versetzt. Unter dc Kontrolle wird nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung solange NaBH₄ in Portionen von jeweils 1 mmol hinzugefügt, bis sich kein Edukt mehr nachweisen lässt (Reaktionszeit 7 d). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 300 ml H₂O versetzt und nach 2 d bei 8 °C abgesaugt, mit 100 ml kaltem H₂O gewaschen und getrocknet. Gelbe Kristalle, Schmp. 250 °C (EtOH). Ausbeute 148 mg (69%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.78 (d, J = 6 Hz, CH₂), 5.62 (t, J = 6 Hz, OH), 6.55 (s, 3-H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3250 (NH, OH), 1655 (C=O), 1630 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 215 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 211 (3.96), 238 (3.65), 299 (3.46), 325 (3.52), 357 (3.32), 374 (3.28). C₁₂H₉NO₃ (215,2).

3.24. 4-Methoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbonsäure (11)

Darstellung aus **8a** gemäß AAV 2. Fast farblose Kristalle, Schmb. 233–235 °C (EtOH). Ausbeute 209 mg (86%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.04 (s, 4-OCH₃), 7.26 (s, 3-H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.66 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.12 (d, J = 8 Hz, 9-H), 14.09 (s, COOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3300–2300 (OH), 1700 (C=O), 1630, 1610 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 243 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 246 nm (3.96), 306 (3.69), 348 (4.01). C₁₃H₉NO₄ (243,2).

3.25. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbonsäure (12)

Darstellung aus **9a** gemäß AAV 2. Gelbe Kristalle, Schmp. 310 °C, Zers. (EtOH). Ausbeute: 224 mg (92%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.94 (s, 1-NCH₃), 6.88 (s, 3-H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.62 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.21 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3300–2400 (OH), 1735 (C=O, Säure), 1650 (C=O, Pyridon), 1620 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 243 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 254 nm (3.78), 260 (3.78), 305 (3.42), 390 (3.83). C₁₃H₉NO₄ (243,2).

3.26. (4-Methoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-yl)methanol (13)

Darstellung aus **8a** gemäß AAV 5, Reaktionszeit 36 h. Farblose Kristalle, Schmb. 120–121 °C (Ligroin). Ausbeute: 220 mg (32%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.01 (s, OCH₃), 4.90 (d, J = 6 Hz, CH₂), 5.67 (t, J = 6 Hz, OH), 6.96 (s, 3-H), 7.45 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.59 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

= 3600–3200 (OH), 1630, 1610 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 229 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 300 (4.09), 313 (4.13), 324 (4.12). C₁₃H₁₁NO₃ (229,2).

3.27. 2-Hydroxymethyl-1-methyl-1,4-dihydro-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-4-on (14)

Darstellung aus **9a** gemäß AAV 5, Reaktionszeit 5 h. Fast farblose Kristalle, Schmb. 239–240 °C (EtOH). Ausbeute: 419 mg (61%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.88 (s, NCH₃), 4.75 (d, J = 6 Hz, CH₂), 5.61 (t, J = 6 Hz, OH), 6.51 (s, 3-H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3210 (OH), 1655 (C=O), 1620 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 229 (10) [M]⁺, 149 (100). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 298 (3.57), 305 (3.68), 357 (4.10). C₁₃H₁₁NO₃ (229,2).

3.28. 4-Methoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbaldehyd (15)

Darstellung aus **13** gemäß AAV 6 mit 250 ml Toluol, Reaktionszeit 4 h. Blassgelbe Kristalle, Schmb. 121–122 °C (Ligroin). Ausbeute: 43 mg (19%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.06 (s, OCH₃), 7.38 (s, 3-H), 7.52 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.68 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.12 (d, J = 8 Hz, 9-H), 10.35 (s, CHO). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1705 (C=O), 1625, 1605 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 227 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 253 (4.07), 307 (3.61), 369 (3.99). C₁₃H₉NO₃ (227,2).

3.29. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbaldehyd (16)

Darstellung aus **14** gemäß AAV 6 mit 500 ml Toluol, Reaktionszeit 16 h. Dunkelgelbe Kristalle, Schmb. 257–258 °C (Ligroin). Ausbeute: 45 mg (20%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.96 (s, NCH₃), 7.08 (s, 3-H), 7.49 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 9-H), 10.15 (s, CHO). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1710 (C=O, Aldehyd), 1665 (C=O, Pyridon), 1610 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 227 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 260 (3.94), 294 (3.69), 303 (3.68), 409 (3.92). C₁₃H₉NO₃ (227,2).

3.30. 4-Methoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbaldoxim (17)

Darstellung aus **15** nach AAV 7. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 212 °C (Ligroin). Ausbeute: 124 mg (51%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.02 (s, OCH₃, E-Isomer), 4.04 (s, OCH₃, Z-Isomer), 6.94 (s, 3-H, Z-Isomer), 7.12 (s, 3-H, E-Isomer), 7.49 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.63 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 6-H), 7.81 (s, CH = N, Z-Isomer), 8.10 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.44 (s, CH = N, E-Isomer), 12.25 (s, OH, Z-Isomer), 12.56 (s, OH, E-Isomer), E/Z = 74 : 26. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3600–3200 (OH), 1630, 1610 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 242 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 303 (3.81), 349 (4.05). C₁₃H₁₀N₂O₃ (242,2).

3.31. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbaldehyd (18)

Darstellung aus **16** nach AAV 7. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 296 °C (EtOH). Ausbeute: 189 mg (78%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.91 (s, NCH₃, Z-Isomer), 3.92 (s, NCH₃, E-Isomer), 6.73 (s, 3-H, E-Isomer), 7.35 (s, 3-H, Z-Isomer), 7.46 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.60 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 6-H), 7.83 (s, CH=N, Z-Isomer), 8.20 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.29 (s, CH = N, E-Isomer), 12.38 (s, OH, Z-Isomer), 12.60 (s, OH, E-Isomer), E/Z = 40 : 60. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3080 (OH), 1650 (C=O), 1630, 1620 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 242 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 262 (4.20), 301 (3.63), 312 (3.59), 386 (3.90). C₁₃H₁₀N₂O₃ (242,2).

3.32. 4-Methoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbonitril (19)

Darstellung aus **17** nach AAV 8. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 265 °C (Ligroin). Ausbeute: 155 mg (69%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.04 (s, OCH₃), 7.55 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.59 (s, 3-H), 7.73 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.15 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2250 (CN), 1630, 1605 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 224 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 244 (3.93), 308 (3.77), 358 (4.14). C₁₃H₈N₂O₂ (224,2).

3.33. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-carbonitril (20)

Darstellung aus **18** gemäß AAV 8. Gelbe Kristalle Schmp. 264 °C (EtOH). Ausbeute: 186 mg (83%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.93 (s, NCH₃), 7.22 (s, 3-H), 7.52 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.68 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2245

(CN), 1665 (C=O), 1615 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 224 (100) $[M]^{++}$. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 254 (3.87), 261 (3.91), 305 (3.47), 316 (3.51), 396 (4.00), 416 (3.89). $C_{13}H_8N_2O_2$ (224,2)

3.34. 4-Methoxy-2-(1H-tetrazol-5-yl)-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin (21)

Darstellung aus **19** nach AAV 9. Fast farblose Kristalle, Schmp. 233 °C (Ligroin). Ausbeute: 120 mg (45%). 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 4.07 (s, OCH₃), 7.50 (s, 3-H), 7.53 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.69 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.15 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3200–2100 (NH), 1615, 1580 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 267 (100) $[M]^{++}$. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 304 (3.82), 344 (4.08). HPLC (MeCN/Phosphatpuffer pH 2.3 = 1:1): t_S = 1.71 min. $C_{13}H_9N_5O_2$ (267,2)

3.35. 1,4-Dihydro-1-methyl-2-(1H-tetrazol-5-yl)-[1]benzofuro[3,2-b]-pyridin-4-on (22)

Darstellung aus **20** nach AAV 9. Gelbe Kristalle, Schmp. 290 °C (EtOH). Ausbeute: 123 mg (46%). 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 3.99 (s, NCH₃), 7.12 (s, 3-H), 7.51 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.66 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3100–2100 (NH), 1650 (C=O), 1615 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 267 (75) $[M]^+$, 239 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 258 (4.23), 303 (3.66), 313 (3.69), 386 (4.07). HPLC (MeCN/Phosphatpuffer pH 2.3 = 1:1): t_S = 0.66 min. $C_{13}H_9N_5O_2$ (267,2)

3.36. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-methoxy-[1]benzofuro[3,2-b]-pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (23a)

Darstellung aus **15** mit β -Aminocrotonsäuremethylester nach AAV 10. Farblose Kristalle, Schmp. 235 °C (Ligroin). Ausbeute: 30 mg (7%). 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 2.30 (s, 2-CH₃, 6-CH₃), 3.49 (s, 3-COOCH₃, 5-COOCH₃), 3.94 (s, 4'-OCH₃), 5.45 (s, 4-H), 6.57 (s, 3'-H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.60 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 9.14 (s, 1-NH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3380 (NH), 1710, 1660 (C=O, Ester), 1625, 1605 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 422 (25) $[M]^{++}$, 224 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 303 (4.06), 331 (4.21). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 6.32 min. $C_{25}H_{22}N_2O_6$ (422,4)

3.37. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-methoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (23b)

Darstellung aus **15** mit β -Aminocrotonsäureethylester nach AAV 10. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 208 °C (Ligroin). Ausbeute: 72 mg (16%). MS (EI): m/z (%) = 450 (100) $[M]^{++}$. HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 11.71 min. $C_{25}H_{26}N_2O_6$ (450,5)

3.38. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (24a)

Darstellung aus **16** mit β -Aminocrotonsäuremethylester nach AAV 11. Fast farblose Kristalle, Schmp. 322 °C (EtOH). Ausbeute: 38 mg (9%). 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 2.39 (s, 2-CH₃, 6-CH₃), 3.52 (s, 3-COOCH₃, 5-COOCH₃), 3.84 (s, 1'-NCH₃), 5.32 (s, 4-H), 6.14 (s, 3'-H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 9.15 (s, 1-NH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3380 (NH), 1710, 1660 (C=O, Ester), 1625, 1605 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 422 (25) $[M]^{++}$, 224 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 298 (3.97), 310 (3.98), 364 (4.26). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 2.24 min. $C_{25}H_{22}N_2O_6$ (422,4)

3.39. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (24b)

Darstellung aus **16** mit β -Aminocrotonsäureethylester nach AAV 11. Gelbe Kristalle, Schmp. 320–330 °C, Zers. (EtOH). Ausbeute: 140 mg (31%). MS (EI): m/z (%) = 450 (26) $[M]^{++}$, 252 (100). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 3.57 min. $C_{25}H_{26}N_2O_6$ (450,5)

3.40. 2,6-Dimethyl-4-(4-methoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (25a)

Darstellung aus **23a** nach AAV 12. Fast farblose Kristalle, Schmp. 151 °C (Ligroin). Ausbeute: 40 mg (19%). 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 2.61 (s, 2-CH₃, 6-CH₃), 3.42 (s, 3-COOCH₃, 5-COOCH₃), 4.04 (s, 4'-OCH₃), 6.74 (s, 3'-H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.62 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.12 (d, J = 8 Hz, 9'-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1735 (C=O), 1630, 1610 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 420 (100) $[M]^{++}$.

UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 294 (3.97), 303 (3.99), 334 (4.18). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 7.27 min. $C_{25}H_{20}N_2O_6$ (420,4)

3.41. 2,6-Dimethyl-4-(4-methoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester (25b)

Darstellung aus **23b** nach AAV 12. Fast farblose Kristalle, Schmp. 152 °C (Ligroin). Ausbeute: 50 mg (22%). MS (EI): m/z (%) = 448 (100) $[M]^{++}$. HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 12.91 min. $C_{25}H_{24}N_2O_6$ (448,5)

3.42. 2,6-Dimethyl-4-(1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]-pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (26a)

Darstellung aus **24a** nach AAV 12. Gelbliche Kristalle, Schmp. 199–200 °C (EtOAc). Ausbeute: 23 mg (11%). 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 2.61 (s, 2-CH₃, 6-CH₃), 3.52 (s, 3-COOCH₃, 5-COOCH₃), 3.97 (s, 1'-NCH₃), 6.29 (s, 3'-H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.59 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.24 (d, J = 8 Hz, 9'-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1735 (C=O, Ester), 1660 (C=O, Pyridon), 1620 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 420 (100) $[M]^{++}$. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 282 (3.87), 299 (3.83), 311 (3.78), 371 (4.10). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 1.59 min. $C_{25}H_{20}N_2O_6$ (420,4)

3.43. 2,6-Dimethyl-4-(1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (26b)

Darstellung aus **24b** nach AAV 12. Gelbe Kristalle, Schmp. 178 °C (EtOH). Ausbeute: 58 mg (26%). MS (EI): m/z (%) = 448 (100) $[M]^{++}$. HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 2.54 min. $C_{25}H_{24}N_2O_6$ (448,5)

3.44. 4,6-Dimethyl-2-(4-methoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (27b)

Darstellung aus **15** mit β -Aminocrotonsäureethylester nach AAV 10 aus der Mutterlauge von **23b**. Fast farblose Kristalle, Schmp. 80 °C (Ligroin). Ausbeute: 18 mg (4%). 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 0.76 (t, J = 7 Hz, 3-COOCH₂CH₃), 1.37 (t, J = 7 Hz, 5-COOCH₂CH₃), 2.40 (s, 4-CH₃), 2.57 (s, 6-CH₃), 3.94 (q, J = 7 Hz, 3-COOCH₂), 4.05 (s, 4'-OCH₃), 4.46 (q, J = 7 Hz, 5-COOCH₂), 6.98 (s, 3'-H), 7.49 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.63 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 8.07 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.38 (d, J = 8 Hz, 9'-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (C=O), 1630, 1610 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 448 (100) $[M]^{++}$. HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 20.61 min. $C_{25}H_{24}N_2O_6$ (448,5)

¹ Aus der Dissertation von Carsten Kramer, TU Braunschweig, 1991

² Postervortrag anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Berlin, 11.09.1990; Arch. Pharm. (Weinheim) **323**, 715 (1990)

³ Die vorgesehene Prüfung der Verbindungen **6**, **11**, **12**, **21–24** auf anti-allergische Wirkung bei Fisons Ltd., Loughborough, U. K. konnte nicht mehr durchgeführt werden, da die Firma alle Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet eingestellt hatte.

Literatur

- Wright, J. B.; Johnson, H. G.: J. Med. Chem. **16**, 861 (1973)
- Görlitzer, K.; Engler, E.: Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 405 (1980)
- Wurm, G.; Geres, U.: Pharm. Ztg. **127**, 2108 (1982)
- Görlitzer, K.; Dehne, A.; Engler, E.: Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 264 (1983)
- Koch, H.: Österr. Apoth. Ztg. **41**, 947 (1987)
- Kador, P. F.; Kinoshita, J. H.; Sharpless N. E.: J. Med. Chem. **28**, 841 (1985)
- Hall, C. M.; Wright, J. B.; Johnson, H. G.; Taylor, A. J.: J. Med. Chem. **20**, 1337 (1977)
- Wade, J. J.; Erickson, E. H.; Hegel, R. F.; Lappi, I. R.; Rice, T. K.: J. Med. Chem. **21**, 941 (1978)
- Gould, K. J.; Manners, C. N.; Payling, D. W.; Suschitzky, J. L.; Wells, E.: J. Med. Chem. **31**, 1445 (1988)
- a: Cairns, H.; Cox, D.; Gould, K. J.; Ingall, A. H.; Suschitzky, J. L.: J. Med. Chem. **28**, 1832 (1985)
b: Wells, E.; Harper, S. T.; Jackson C. G.; Mann, H.; Eady, R. P.: J. Immunol. **137**, 3933 und 3941 (1986)
- Görlitzer, K.; Engler, E.: Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 405 (1980)
- Görlitzer, K.; Engler, E.: Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 429 (1980)
- Görlitzer, K.; Dehne, A.; Engler, E.: Arch. Pharm. (Weinheim) **315**, 249 (1982)
- Pate, K. R.; Kerr, J.W.: Clin. Allergy **12**, 15 (1982)
- Henderson, A. F.; Heaton, R. W.; Dunlop, L. S.; Costello, J. F.: Am. Rev. Res. Dis. **127**, 549 (1983)

- 16 Kratzel, M.: Österr. Apoth. Ztg. **42**, 165 (1988)
17 Roth, H. J.: Dtsch. Apoth. Ztg. **126**, 75 (1986)
18 Mutschler, E.: Arzneimittelwirkungen 5. Auflage, S. 592, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1986
19 Corey, E. J.; Cheng, Y.-M.: The Logic of Chemical Synthesis, S. 6, John Wiley & Sons, New York 1989
20 Boyarintseva, O. N.; Kurilo, G. N.; Anisimova, O. S.; Grinev, A. N.: Khim. Geterosikl. Soedin. **82** (1977); C. A. **86**, 189761p (1977)
21 Minami, S.; Yamabe, S.; Sakurai, H.; Hirose, T.: (Dainippon Pharmaceutical Co.) Japan. Kokai 76,136,698 (26. 11. 1976) ; C. A. **87**, 5937s (1977).
22 Gewald, K.; Jansch, H. J.: J. Prakt. Chem. **315**, 779 (1973)
23 Hantzsch, A.: Justus Liebigs Ann. Chem. **215**, 1 (1882)
24 Fatiadi, A. J.: Synthesis **65** (1976)
25 Kleinspehn, G. G.; Jung, J. A.; Studniarz, S. A.: J. Org. Chem. **32**, 460 (1967)
26 Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W.: Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, S. H 175, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1981
27 Phillips, W. D.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **70**, 817 (1958)
28 Lustig, E.: J. Phys. Chem. **65**, 491 (1961)
29 Poziomek, E. J.; Kramer, D. N.; Mosher, W. A.; Michel, H. O.: J. Am. Chem. Soc. **83**, 3916 (1961)
30 Keumi, T.; Yamamoto, T.; Saga, H.; Kitajima, H.: Bull. Chem. Soc. Jpn. **54**, 1579 (1981)
31 Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R.: J. Am. Chem. Soc. **80**, 3908 (1958)
32 Butler, R. N.; Garvin, V. C.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 390 (1981)
33 O'Callaghan, C. N.: J. Chem. Research (M), 2901 (1986)
34 Görlitzer, K.; Michels, K.: Arch. Pharm. (Weinheim) **321**, 567 (1988)
35 Ludvik, J.; Turecek, F.; Volke, J.: J. Electroanal. Chem. **188**, 105 (1985).
36 Ludvik, J.; Volke, J.; Pragst, F.: J. Electroanal. Chem. **215**, 179 (1986).
37 Ludvik, J.; Volke, J.; Klima, J.: Electrochim. Acta **32**, 1063 (1987)
38 Skala, V.; Volke, J.; Ohanka, V.; Kuthan, J.: Coll. Czech. Chem. Commun. **42**, 292 (1977)
39 Henze, G.; Neeb, R.: Elektrochemische Analyse, S. 97, Springer-Verlag, Berlin 1986
40 Görlitzer, K.; Kramer, C.: Pharmazie **55**, 273 (2000)
- Eingegangen am 1. Oktober 1999
Angenommen am 15. November 1999
- Prof. Dr. K. Görlitzer
Institut für Pharmazeutische Chemie
Beethovenstraße 55
D-38106 Braunschweig
k.goerlitzer @tu-bs.de