

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

## Synthese und Transformationen des 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-*b*]-pyridin-3-carbonsäureethylesters: neue antibakterielle Wirkstoffe<sup>3,4</sup>

K. GÖRLITZER<sup>1</sup>, C. KRAMER<sup>1</sup> und CH. BOYLE<sup>2</sup>

Die Titelverbindung **7** wurde aus Kalium-3-amino-[1]benzofuran-2-carboxylat (**1**) durch Gould-Jacobs-Reaktion dargestellt. Das Pyridon **7** reagierte mit Ethyliodid unter *N*- und *O*-Alkylierung zu **9** und **10**, mit Methyliodid entstand nur das *N*-Methylpyridon **11**. Durch Erhitzen von **7** in Phosphoroxytrichlorid wurde das 4-Chlorpyridin **15** erhalten. Alkalische Verseifung der Ester **7**, **9–11** und **15** lieferte die Carbonsäuren **8**, **12–14** und **16**. Aus den Ethylestern **10** und **15** wurden durch Boranat-Reduktion die Carbinole **17** und **20** und aus diesen durch Dehydrierung mit aktiviertem Braunstein die Carbaldehyde **19** und **22** hergestellt. Der Aldehyd **22** setzte sich mit  $\beta$ -Aminocrotonicäureestern zu den 1,4-Dihydropyridinen (DHP) **23** um. Durch chemische oder elektrochemische Dehydrierung der DHP **23** entstanden die Pyridine **24**. Aus dem Aldehyd **22** war über das Aldoxim **25** und das Nitril **26** das Tetrazol **27** zugänglich. Das Pyridon **7** reagierte mit Tosylisocyanat zum 4-Tosylaminopyridin **28**, das nach Alkylierung zu **29**, Detosylation zu **30** und alkalische Verseifung die 4-Aminonicotinsäuren **31** ergab. Bei der Prüfung auf antibakterielle Wirksamkeit zeigte die *N*-Ethylpyridon-3-carbonsäure **12** eine mit der Referenzsubstanz Nalidixinsäure vergleichbare Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Bacillus megaterium*.

### Synthesis and transformations of ethyl 1,4-dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-*b*]pyridine-3-carboxylate, new antibacterial agents

The title compound **7** was synthesized from potassium 3-amino-[1]benzofuran-2-carboxylate (**1**) by Gould-Jacobs-reaction. The pyridone **7** reacted with ethyl iodide by *N*- and *O*-alkylation to give **9** and **10**, while methyl iodide only yielded the *N*-methylpyridone **11**. The 4-chloropyridine **15** was obtained by heating **7** in phosphoryl chloride. Alkaline saponification of the esters **7**, **9–11** and **15** afforded the carboxylic acids **8**, **12–14** and **16**. The carbaldehydes **19** and **22** were prepared from the ethylesters **10** and **15** by boranate reduction to the carbinoles **17** and **20** followed by dehydrogenation with activated manganese dioxide. The aldehyde **22** reacted with  $\beta$ -aminocrotonic acid esters to yield the 1,4 dihydropyridines (DHP) **23**. The pyridines **24** were formed by chemical or electrochemical dehydrogenation of the DHP **23**. The tetrazole **27** was accessible from the aldehyde **22** via the aldoxime **25** and the nitrile **26**. The pyridone **7** reacted with tosylisocyanate to yield the 4-tosylaminopyridine **28**, which after alkylation to form **29** followed by detosylation to give **30** and subsequent alkaline hydrolysis produced the 4-aminonicotinic acid **31**. The investigation The *N*-ethylpyridone-3-carboxylic acid **12** showed antibacterial activity comparable to the reference substance nalidixic acid against *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Bacillus megaterium*.

### 1. Einleitung

Die Leitsubstanz der Gyrasehemmer, Nalidixinsäure, enthält als essentielles Element für die bakterizide Wirkung eine *N*-Alkyl-4-pyridon-3-carbonsäure-Struktur. Die Weiterentwicklung führte zu basisch substituierten Fluorochinolonen wie Ciprofloxacin mit deutlich erweitertem Indikationsgebiet. Neben Infektionen der Harnwege sind nun auch bakterielle Atemwegserkrankungen therapierbar. Im Ofloxacin ist das Chinolon *peri*-ständig durch ein 1,4-Oxazin zu einem Tricyclus überbrückt [1–4]. Wir interessieren uns dagegen für linear anellierte tricyclische Verbindungen **A**, bei denen ein Fünfring zwischen Aromat und 1-Ethyl-4-pyridon-3-carbonsäure eingeschoben vorliegt. Die geplante Verknüpfung der Ringe zeigt Pyrido[3,2-*b*]indole (X=NH), [1]Benzofuro[3,2-*b*]pyridine (X=O) und [1]Benzothieno[3,2-*b*]pyridine (X=S)

Pyrido[3,2-*b*]indol-2- und -3-carbonsäureester sind aus den gleichen Retronen [5, 6] zugänglich. In analoger Weise sollten jetzt nach der Synthese der [1]Benzofuro[3,2-*b*]pyridin-2-carbonsäureester [7] die isomeren -3-carbonsäureester dargestellt werden.

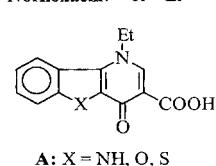
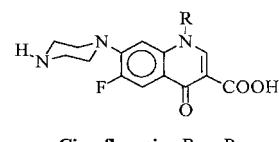
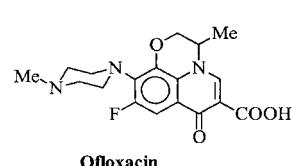
Von Interesse sind ferner die korrespondierenden 3-Carbaldehyde. Das 3-Formylderivat des Norfloxacins besitzt zwar *in vitro* eine geringere antibakterielle Aktivität, *in vivo* ist die antibiotische Potenz jedoch größer. Gegenüber Norfloxacin wird eine zweifach höhere Serumkonzentration erreicht, so dass die Substanz als geeignetes Prodrug aufgefasst werden muss [8]. Auch die Derivatisierung der

3-Carbaldehyde zu 1,4-Dihydropyridinen (DHP) erscheint sinnvoll, da für DHP vom Nifedipin-Typ eine Wirkung gegen Bronchialasthma nachgewiesen wurde [9, 10].

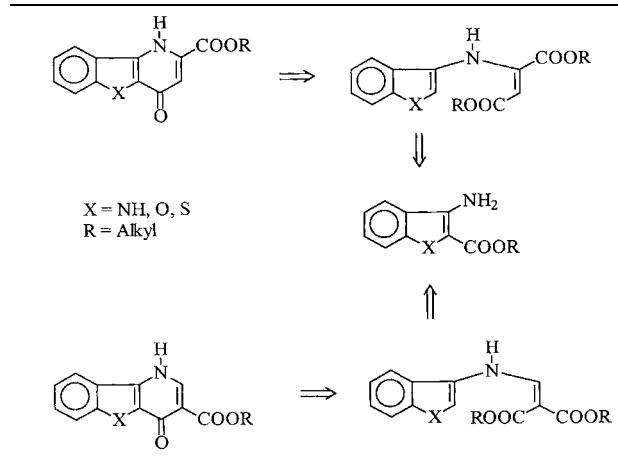
### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

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

Erhitzen des Kalium-Salzes der 3-Aminobenzo[*b*]furan-2-carbonsäure (**1**) [7, 11] mit Ethoxymethylenmalonsäure-diethylester (EMME, **2**) in Eisessig sollte in einer Gould-Jacobs-Reaktion [12] direkt zum anellierten 4-Pyridon-3-carbonsäureester **7** führen. Statt dessen wird ein Produktgemisch erhalten, aus dem sich eine Substanz isolieren lässt, deren Molpeak mit m/z = 419 wesentlich höher

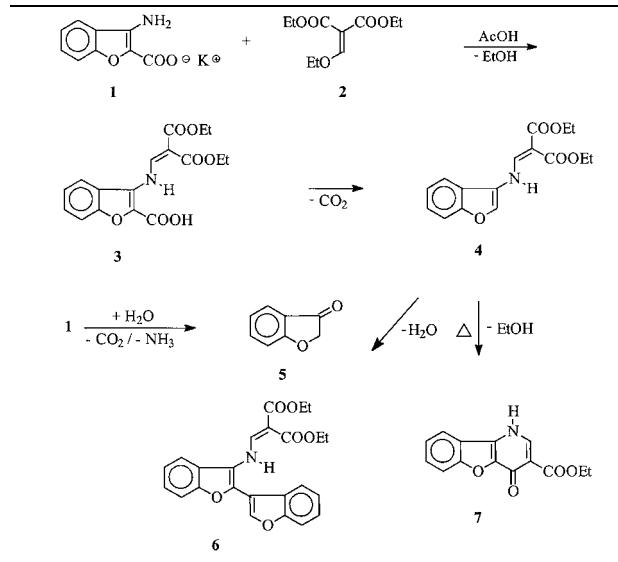


## Schema 1



liegt. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum werden anstelle der erwarteten 4 jetzt 8 aromatische Protonen registriert. Ein Singulett bei  $\delta = 8,52$  ist einem Benzofuran-2-H zuzuordnen; die Dubletts bei  $\delta = 8,30$  und  $\delta = 10,62$  mit  $J = 14$  Hz entsprechen Signalen von Protonen der Enamin-Partialstruktur, da auf Zusatz von Deuteriumoxid das erste Signal als Singulett erscheint und das zweite verschwindet. Das Vorhandensein von zwei Estergruppen legt nahe, dass nach nucleophiler Addition von **1** an **2**, gefolgt von Ethanol-Eliminierung, die Carbonsäure **3** gebildet wird, die zu **4** decarboxyliert und anschließend von 3-Cumaranon (**5**) an C-2 elektrophil angegriffen wird, wobei **6** entsteht. 3-Cumaranon (**5**) seinerseits resultiert nach Protonierung von **1**, Decarboxylierung der vinylogen Carbamidsäure und Hydrolyse des Enamins 3-Aminofuran.

## Schema 2

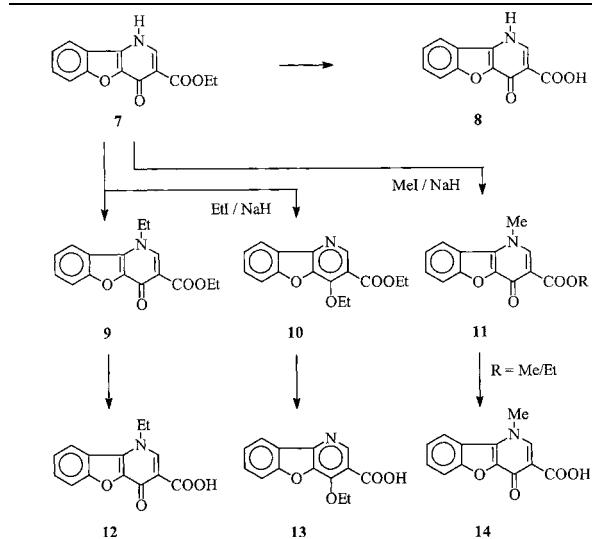


Die Synthese von **4** gelingt jedoch durch Reaktion von **1** mit EMME in wasserfreiem DMF und nachfolgende saure Aufarbeitung durch Erhitzen in Eisessig, wobei Decarboxylierung eintritt. Wird die Umsetzung unter milderden Bedingungen durchgeführt, so gelingt die Isolierung des Zwischenproduktes **3**. Aus dem Aminomethylenmalonat **4** gelingt der thermische Ringschluss in den Lösungsmitteln Nitrobenzol oder Diphenylether unter Ethanol-Abspaltung zum Tricyclus **7**. Im Festkörper-IR-Spektrum tritt neben der Estercarbonylbande bei  $1730\text{ cm}^{-1}$  eine Pyridonschwingung bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  auf. Die Verbindung **7** liegt

nach den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in Abhängigkeit von der Polariat des Lösungsmittels in unterschiedlichen tautomeren Formen vor. In  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  werden Singulets für 2-H bei  $\delta = 8,57$  und für 1-NH bei  $\delta = 13,33$  registriert, die der Pyridon-Form entsprechen [13]. In  $\text{CDCl}_3$  existiert die 4-Hydroxypyridin-Form mit Resonanzen bei  $\delta = 9,03$  für 2-H und  $\delta = 11,71$  für 4-OH [14].

Durch alkalische Hydrolyse und anschließendes Ansäuern lässt sich aus dem Ester **7** die Carbonsäure **8<sup>5</sup>** [6] gewinnen. Der Ester **7** reagiert mit Ethyliodid und Natriumhydrid in DMF zu einem Gemisch aus *N*-alkyliertem Pyridon **9** und *O*-alkyliertem Pyridin **10**, das bei der präparativen Aufarbeitung getrennt wird. Da sich die IR-Spektren von **9** und **10** mit Estercarbonylbanden bei 1725 bzw. 1705 cm<sup>-1</sup> sowie Schwingungen bei 1635 (Pyridon) bzw. 1630 (C=N) sehr ähneln, kann die Zuordnung nur auf der Basis der chemischen Verschiebung von 2-H erfolgen, das bei dem 4-Ethoxypyridin **10** ( $\delta = 8,78$ ) gegenüber dem Edukt **8** sowie dem 1-Ethyl-4-pyridon **9** ( $\delta = 8,61$ ) bei tieferem Feld in Resonanz tritt. Eine weitere generelle Möglichkeit zur Unterscheidung der *N*- und *O*-Alkylierungsprodukte bietet das Schmelzverhalten. Pyridone schmelzen wesentlich höher als die Pyridin-Verbindungen. Pyridone lassen sich mit Kaliumcarbonat als Base selektiv alkylieren [14]. Die Umsetzung von **7** mit Ethyliodid und Kaliumcarbonat in DMF führt jedoch zum gleichen Ergebnis wie die Verwendung von Natriumhydrid. Ein anderes Resultat wird bei der Reaktion von **7** mit Methyliodid und Natriumhydrid in DMF erzielt. Neben der selektiven *N*-Alkylierung wird durch partielle Umesterung ein nicht trennbares Gemisch der Ethyl- und Methylester **11a** und **11b** erhalten. Die alkalische Verseifung der Ester **9**, **10** und **11a/11b** liefert die Carbonsäuren **12–14**. Erstaunlicherweise tritt im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der *N*-Ethylpyridon-3-carbonsäure **12** das 2-H bei tieferem Feld in Resonanz als das 2-H der 4-Ethoxypyridin-3-carbonsäure **14**. Der 4-Pyridon-3-carbonsäureester **7** reagierte mit Phosphoroxytrichlorid zum 4-Chlorpyridin-3-carbonsäureester **15**. Der Molpeak im Massenspektrum weist das für ein organisch gebundenes Chlor charakteristische Isotopenmuster auf. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **15** ist 2-H im Vergleich zu **10** paramagnetisch verschoben, da beim Chlor-Substituenten der –I-Effekt den +M-Effekt überwiegt. Nach Erhitzen des 4-Chlorpyridin-3-carbonsäureesters **15** mit ethanolischer Kalilauge und anschließendem

### Schema 3



Ansäuern wird ein Gemisch erhalten, das nach dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aus 90% der 4-Ethoxypyridin-3-carbonsäure **14** und nur 10% der erwarteten 4-Chlorpyridin-3-carbonsäure **16** besteht. Dieses Verhalten zeigt, dass das Chlor in 4-Stellung als vinyloges Imidoylchlorid reaktiv genug ist, um durch die Ethoxy-Gruppe aus dem Lösungsmittel Ethanol nucleophil substituiert werden zu können.

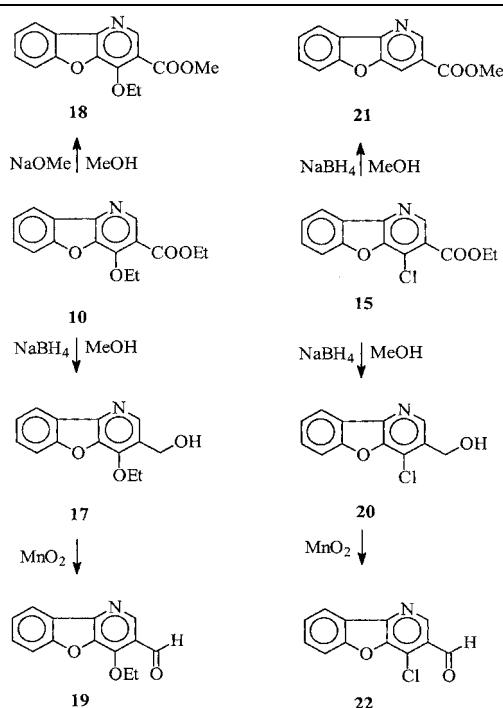
## 2.2. Transformationen der [1]Benzofuro[3,2-*b*]pyridin-3-carbonsäureester

Die Ester **7** und **9** lassen sich weder mit Natriumborhydrid, Natriumcyanborhydrid noch mit Lithiumaluminiumtri-*tert*-butoxyhydrid zu Carbinolen reduzieren. Da sich auch die Edukte in den Reaktionsansätzen nicht mehr darstellen lassen, ist eine reduktive Zersetzung anzunehmen. Der Ethylester **10** gibt dagegen bei der Reduktion mit Natriumborhydrid in Methanol ein Gemisch aus dem Carbinol **17** und dem Methylester **18**, das durch Zentrifugalschichtchromatographie (CLC) in die Komponenten getrennt wird. Bemerkenswert ist, dass der isolierte Methylester **18** einer Boranat-Reduktion nicht zugänglich ist. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **17** in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  treten die Signale der Hydroxymethylgruppe als Dublett bei  $\delta = 4,67$  für die Methylen-Protonen und als Triplet bei  $\delta = 5,26$  für das Hydroxyl-Proton mit einer vicinalen Kopplungskonstanten von  $J = 6$  Hz auf. Nach Zusatz von Deuteriumoxid verschwindet das Triplet und das Dublett wird zum Singulett. Der Ersatz des Ester-Elektronenakzeptors durch einen Donator bewirkt eine Hochfeldverschiebung von 2-H um ca. 0,3 ppm. Das Carbinol **17** liefert bei der Dehydrierung mit aktiviertem Braunstein [15] in guten Ausbeuten den Carbaldehyd **19**, der durch die Absorption des Formyl-Protons bei  $\delta = 10,43$  im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum charakterisiert ist.

Der 4-Chlorpyridin-3-carbonsäureester **15** ergibt bei der Boranat-Reduktion in Methanol als Hauptprodukt das Carbinol **20**. Als Nebenprodukt wird eine chlorfreie Substanz mit einer Methylester-Gruppe isoliert. Da im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum anstelle des 2-H-Singulets zwei Doublets bei  $\delta = 8,59$  und  $\delta = 9,18$  mit einer long-range  $^4\text{J}$ -Kopplung von  $J = 2$  Hz registriert werden, müssen zwei *m*-ständige heteroaromatische Protonen vorliegen. Durch reduktive Dehalogenierung und Umesterung ist das Nebenprodukt mit Konstitution **21** gebildet worden. Mit aktiviertem Braunstein wird das Carbinol **20** zum Carbaldehyd **22** dehydriert (Schema 5).

Der 4-Chlorpyridin-3-carbaldehyd **22** reagiert mit  $\beta$ -Aminocrotonäsureestern in einer Variante der Hantzsch-Synthese [16] zu den 1,4-Dihydropyridinen (DHP) **23**. In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wird die symmetrische DHP-Struktur durch die Singulets für 4-H und 1-NH sowie die magnetisch äquivalenten Ringmethyl- und Ester-Gruppen bewiesen. Das Proton am C-2' ist gegenüber dem Edukt um

Schema 5



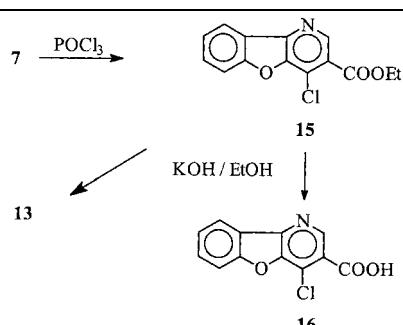
0,5 ppm zu höherem Feld verschoben, da an C-3' jetzt ein  $\text{sp}^3$ -C-Atom steht.

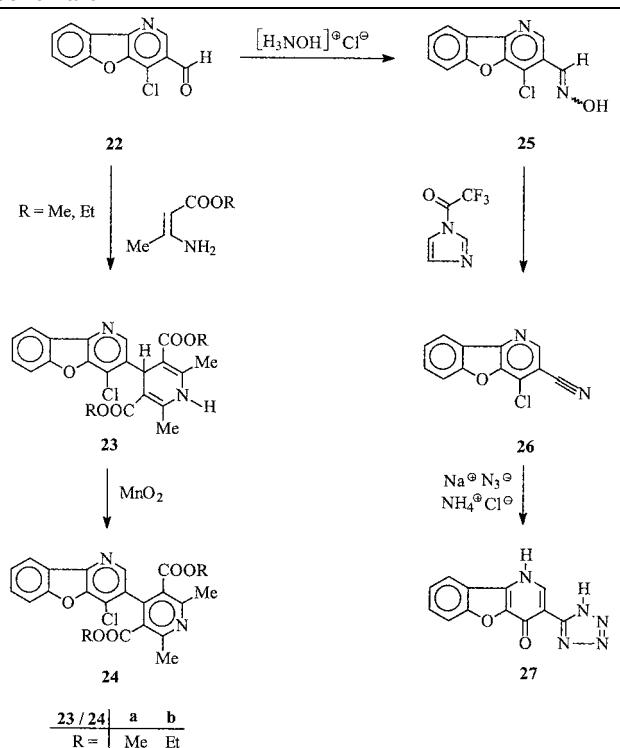
Um die Stabilität der DHP beurteilen zu können, wurden die Halbstufenpotenziale  $E_{1/2}$  für das Redox-System DHP/Pyridin (Py) durch anodische Oxidation an der rotierenden Platin-Elektrode (RPE) ermittelt. Als Bezugselektrode wurde die gesättigte Kalomel-Elektrode (GKE) verwendet. Die Substanzen wurden in Acetonitril gelöst, das als Leitsalz Lithiumperchlorat enthielt. Als Messmethode diente die Differenzpuls-Voltammetrie (DPV). Gegenüber der Referenzsubstanz Nifedipin ( $E_{1/2} = 1,15$  V) erwiesen sich die 1,4-DHP **23** ( $E_{1/2} = 1,27$  V) als stabiler gegenüber Oxidationsmitteln.

Chemisch gelingt die Dehydrierung der 1,4-DHP **23** mit aktiviertem Braunstein zu den Pyridinen **24**. Infolge Aromatisierung zeigen die Ringmethyl-Gruppen eine paramagnetische Verschiebung im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum. Dagegen erfährt 2'-H trotz des Elektronenzugs des Pyridin-Substituenten nicht die erwartete Tieffeld-, sondern eine Hochfeld-Verschiebung; ein Effekt, der auf Anisotropie-Effekte zurückzuführen ist.

Durch Umsetzung des Carbaldehyds **22** mit Hydroxylaminhydrochlorid wird das Oxim **25** erhalten, das nach dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum als Gemisch der geometrischen Isomere im Verhältnis 93:7 vorliegt. 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 [17]. Auf dieser Basis kommt der Hauptkomponente mit  $\Delta\delta = 3,6$  *E*-Konfiguration zu; für die *Z*-Form wird  $\Delta\delta = 4,4$  gefunden. Durch Dehydratisierung des Aldoxims **25** mit Trifluoracetylimidazol (TFAI) [18] ist das Nitril **26** in guter Ausbeute zugänglich. Aus dem Carbonitril **26** sollte durch Reaktion mit Natriumazid/Ammoniumchlorid [19] das 1*H*-Tetrazol synthetisiert werden. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Produkt enthält jedoch kein Chlor mehr. Statt dessen wird im IR-Spektrum eine für Pyridone typische Carbonylbande bei  $1665 \text{ cm}^{-1}$  beobachtet. Der Molpeak bei  $m/z = 253$  beweist, dass bei der wässrigen Aufarbeitung das reaktive Chlor nucleophil gegen eine Hydroxyl-

Schema 4

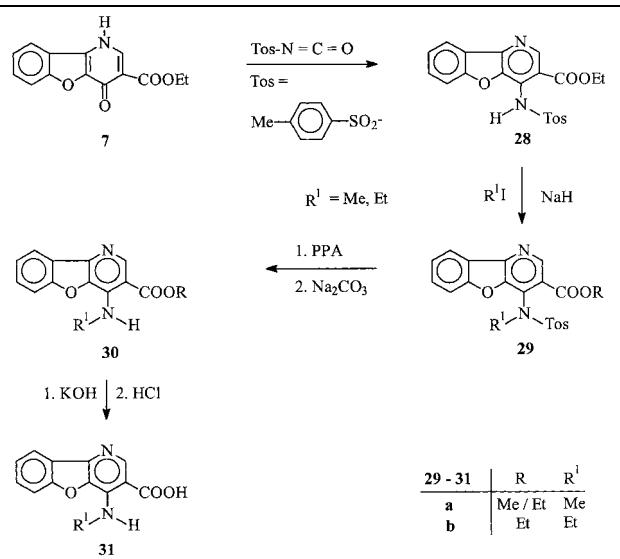


**Schema 6**

Gruppe ausgetauscht wird und das zum 4-Hydroxypyridin tautomere 4-Pyridon **27** anfällt.

Analog zu der in einem Patent angegebenen Vorschrift [20] reagiert der 4-Pyridon-3-carbonsäureester **7** mit Tosylisocyanat zum 4-Tosylaminopyridin-3-carbonsäureester **28**. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird der Übergang vom Pyridon zum Pyridin durch die Verschiebung des 2-H um 0,4 ppm zu tieferem Feld bewiesen. Die Sulfonamid-Gruppe von **28** lässt sich nach Deprotonierung mit Natriumhydrid *N*-alkylieren. Mit Ethyliodid entsteht **29b**, mit Methyliodid infolge teilweiser Umesterung das Gemisch der Ethyl- und Methyl-Ester **29a**, das sich weder durch fraktionierende Kristallisation noch durch CLC trennen lässt. Durch Erhitzen der Sulfonamide **29** mit Polyphosphorsäure (PPA) wird der Tosyl-Rest abgespalten, es entstehen die 4-Aminopyridine **30**.

Der Donator-Einfluss der Amino-Funktion bewirkt, dass im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 2-H gegenüber dem Sulfonamid-

**Schema 7**

Edukt um 0,2 ppm diamagnetisch verschoben wird. Das Estergemisch **30a** entzieht sich ebenfalls allen Versuchen zur Separierung. Durch alkalische Verseifung der Ester **30** sind die Carbonsäuren **31** zugänglich. Bei den Festsubstanzen **31** bildet die NH-Gruppe mit der Carboxyl-Funktion eine Wasserstoffbrückenbindung, da die Carbonyl-Valenzschwingung im IR-Spektrum unterhalb  $1700 \text{ cm}^{-1}$  absorbiert. Eine intramolekulare Salzbildung der Carbonsäure mit der vinylogen Amidin-Struktur kann daher ausgeschlossen werden.

### 2.3. Mikrobiologische Prüfung

Um ein möglichst breites Spektrum an Testorganismen zu erfassen, wurden grampositive und gramnegative Prokaryonten sowie als photosynthetisch aktiver Eukaryont die einzellige Grünalge *Chlorella* und Pilze aus unterschiedlichen Klassen herangezogen. Die 4-Pyridon-3-carbonsäuren **8**, **12** und **14** sowie die 4-Ethoxypyridin-3-carbonsäure **13** wurden als Testsubstanzen ausgewählt. Nalidixinsäure (N) wurde als Vergleichssubstanz verwendet. Die antibiotische Aktivität der Prüfsubstanzen zeigen die Tabellen 1–3. Alle Prüfsubstanzen erwiesen sich als gering toxisch für die photosynthetisch aktive Grünalge *Chlorella*. Die kleinen Radien der Hemmhofringle der Substanzen **12–14** weisen auf deren geringe Toxizität gegenüber der Referenzsubstanz N hin; **8** war nahezu gleich toxisch. Bezuglich der Pilze wurden bei N und **12** deutliche Hemmwirkungen auf den Basidiomyceten *Ustilago* beobachtet, während sich bei **13** und **14** in der direkten Umgebung des Testplättchens nur kleine Kolonien ausbilden konnten. Die Substanz **8** war völlig unwirksam. Keine der Substanzen hemmte den Vertreter der Fungi imperfecti *Fusarium*. Bei dem Ascomyceten *Eurotium* ließ sich ledig-

**Tabelle 1:** Toxizität ausgewählter Derivate gegenüber der Grünalge *Chlorella*

Substanz	Konzentration (mg/ml)	<i>Chlorella</i> , Hemmhofradius (mm)
N	1,0	7,0
	0,1	4,0
	0,02	—
<b>8</b>	0,5	4,0
	0,05	3,0
<b>12</b>	1,2	2,0
	0,1	—
<b>13</b>	1,0	2,0
	0,1	—
<b>14</b>	1,0	2,0
	0,1	WH

N: Nalidixinsäure

**Tabelle 2:** Aktivität ausgewählter Derivate auf Pilze

Substanz	Konzentration [mg/ml]	Hemmhofradius (mm)			
		<i>Ustilago</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Eurotium</i>	<i>Mycotypha</i>
N	1,0	4,0	—	WH	WH
	0,1	2,0	—	—	—
	0,02	—	—	—	—
<b>8</b>	0,5	—	—	—	—
	0,05	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
<b>12</b>	1,2	4,0	—	—	WH
	0,1	1,0	—	—	—
	0,02	—	—	—	—
<b>13</b>	1,0	WH	—	—	—
	0,1	—	—	—	—
<b>14</b>	1,0	WH	—	—	—
	0,1	—	—	—	—

WH: Wuchshemmung N: Nalidixinsäure

**Tabelle 3: Aktivität ausgewählter Derivate auf Bakterien**

Substanz	Konzentration [mg/ml]	Hemmhofradius (mm)		
		<i>Escherichia</i>	<i>Bacillus</i>	<i>Pseudomonas</i>
N	1,0	16,0	12,5	2,0 (+ WH)
	0,01	10,0	6,0	— WH
	0,001	4,0	—	— WH
8	0,5	WH (1 mm)	—	—
	0,05	—	—	—
12	1,2	14,0	8,5	1,5 (+ WH)
	0,1	9,0	4,5	—
	0,02	3,0	—	—
13	1,0	—	—	—
14	1,0	4,0 (+ WH)	2,0	—
	0,1	—	—	—

WH: Wuchshemmung N: Nalidixinsäure

lich bei N eine Wuchshemmung feststellen. Ähnliches Verhalten wurde für den Zygomyceten *Mycotypha* beobachtet. Hier machten sich nur die Substanzen N und **12** wuchshemmend bemerkbar.

Wesentlich wirksamer waren die Testsubstanzen im Bereich der Prokaryonten. Bei dem Problemkeim *Pseudomonas aeruginosa* bewirkten nur N und **12** einen Hemmhoft. N, **12** und **13** zeigten gegenüber *Bacillus megaterium* eine ausgeprägte Hemmung, während die restlichen Substanzen sich als unwirksam erwiesen. Auf *Escherichia coli* wirkten N und **12** besonders deutlich, **14** weniger stark. Für **8** wird nur eine Wuchshemmung registriert, während **13** unwirksam ist. Die Ergebnisse zeigen, daß im Einklang mit Strukturwirkungsbeziehungen bei Gyrasehemmern die 4-Pyridon-3-carbonsäure-Partialstruktur essentiell ist und eine Ethyl-Gruppe in 1-Position die antibiotische Wirkung gegenüber einer Methyl-Substitution oder der unsubstituierten Form steigert.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Allgemeine Angaben [21]

#### 3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Carbonsäuren **12**, **13** und **14** (AAV I)

1 mmol Ester **9**, **10** oder **11** wird mit 50 ml EtOH 96% und 25 ml KOH 50% 20 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird mit 100 ml H<sub>2</sub>O verdünnt, vorsichtig mit HCl 36% angesäuert und dreimal mit jeweils 100 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, bis auf 40 ml eingeengt und bis zur beginnenden Trübung mit Et<sub>2</sub>O versetzt. Das Rohprodukt wird abgesaugt.

#### 3.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Aldehyde **19** und **22** (AAV 2)

1 mmol Carbinol (**17**, **20**) wird in der benötigten Menge Toluol unter Erwärmen gelöst. Man läßt auf 50 °C abkühlen, fügt aktivierten MnO<sub>2</sub> 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. eingeengt und zur Beseitigung letzter Spuren an MnO<sub>2</sub> klar filtriert, i. Vak. zur Trockne eingedampft und das Rohprodukt aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

#### 3.4. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur DHP-Synthese nach Hantzsch mit **22** (AAV 3)

0,23 g (1 mmol) **22** und 10 mmol des entsprechenden β-Aminocrotonssäureesters werden in 60 ml AcOH 7 d bei 50–60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand mit 60 ml H<sub>2</sub>O versetzt und durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Man saugt ab, trocknet und reinigt durch fraktionierende Kristallisation.

#### 3.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyridine 24 (AAV 4)

0,5 mmol 1,4 DHP **24** werden in 100 ml Toluol gelöst, mit 4 mmol aktiviertem MnO<sub>2</sub> 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 eingeengt. Das Rohprodukt wird aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

#### 3.6. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Alkylierung der Sulfonamide 28 (AAV 5)

1 mmol **28** wird in 50 ml DMF gelöst, mit 2 mmol NaH und 4 mmol Ethyl- bzw. Methyliodid versetzt. Man röhrt 12 h bei 50 °C, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab, fügt 60 ml H<sub>2</sub>O zum öligen Rohprodukt hinzu und extrahiert zweimal mit 200 ml CHCl<sub>3</sub>. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wird mit 60 ml Ligroin versetzt und kräftig geschüttelt. Der nach 30 min abgesaugte Feststoff wird verworfen, die Mutterlauge auf 20 ml eingeengt, 12 h bei 5 °C aufbewahrt und abgesaugt.

#### 3.7. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse der Sulfonamide 29 (AAV 6)

1 mmol **29** wird in 100 ml PPA 1 d bei 90–100 °C gerührt. Man gibt in Eiswasser, neutralisiert mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und extrahiert dreimal mit jeweils 150 ml CHCl<sub>3</sub>. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt.

#### 3.8. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Verseifung der Ester 30 (AAV 7)

0,5 mmol **30** werden in 20 ml EtOH gelöst, mit 5 ml KOH 50% versetzt und 30 min bei 40–50 °C gerührt. Man verdünnt mit 50 ml H<sub>2</sub>O, säuert mit HCl 36% an und extrahiert zweimal mit jeweils 100 ml CHCl<sub>3</sub>. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt.

#### 3.9. 3-[*(2,2-Diethoxycarbonyl)ethylenamino*]benzo[b]furan-2-carbonsäure (3)

2,15 g (10 mmol) **1** und 2,6 g (12 mmol) EMME (**2**) werden in 60 ml DMF 1 d bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 50 ml AcOH versetzt. Man röhrt 5 h bei 50 °C, gießt auf 300 ml Eiswasser, saugt ab und trocknet. Fast farblose Kristalle, Schmp. 194 °C (EtOH). Ausbeute: 3,12 g (90%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.30 (t, J = 7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 4.18 und 4.24 (2q, J = 7 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.48 (t, J = 8 Hz, 5-H), 7.63 (t, J = 8 Hz, 6-H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 7-H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 4-H), 8.78 (d, J = 14 Hz, HC=C), 10.59 (d, J = 14 Hz, NH). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3400 – 2400 (NH, OH), 1730 (C=O, Säure), 1685, 1650 (C=O, Ester), 1610, 1580 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 347 (28) [M]<sup>+</sup>, 211 (100). UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 282 nm (4.28), 339 (4.40). C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub> (347,3)

#### 3.10. *N-(3-Benzo[b]furyl)aminomethylenmalonsäurediethylester* (4)

54 g (0,25 mol) **1** und 60 g (0,28 mol) EMME (**2**) werden in 250 ml DMF gelöst und 12 h bei 75–85 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das Rohprodukt solange in 200 ml AcOH bei 90 bis 100 °C gerührt, bis sich dc kein Edukt mehr nachweisen lässt. Nach dem Erkalten auf RT wird der Reaktionsansatz langsam unter heftigem Rühren auf 800 ml Eiswasser gegossen. Man saugt ab, wäscht mit 300 bis 500 ml kaltem Wasser und trocknet. Fast farblose Kristalle, Schmp. 98 °C (EtOH). Ausbeute: 62,2 g (82%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.24 und 1.28 (2t, J = 7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 4.13 und 4.23 (2q, J = 7 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.36 (t, J = 7 Hz, 5-H), 7.42 (t, J = 7 Hz, 6-H), 7.63 (d, J = 7 Hz, 7-H), 7.69 (d, J = 7 Hz, 4-H), 8.31 (s, 2'-H), 8.35 (d, J = 14 Hz, HC=C), 10.61 (d, J = 14 Hz, NH). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3110 (NH), 1685, 1640 (C=O), 1615 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 303 (50) [M]<sup>+</sup>, 257 (100). UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 236 nm (3.40), 310 (4.20). C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (303,3)

#### 3.11. *N-[3-(2,3'-Bibenzo[b]furyl)aminomethylenmalonsäurediethylester* (6)

Darstellung wie bei 3.10. beschrieben. Anstelle von DMF wird als Lösungsmittel AcOH verwendet und solange bei 80 °C gerührt, bis sich dc kein Edukt mehr nachweisen lässt. Fast farblose Kristalle, Schmp. 108 °C (EtOH). Ausbeute: 24,1 g (23%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.16 und 1.28 (2t, J = 7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 4.06 und 4.24 (2q, J = 7 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.39–7.50 (m, 4H, aromat.), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1H, aromat.), 7.76 (t, J = 8 Hz, 2H, aromat.), 8.04 (d, J = 8 Hz, 1H, aromat.), 8.30 (d, J = 14 Hz, HC=C), 8.52 (s, Furan-2'-H), 10.62 (d, J = 14 Hz, NH). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3180 (NH), 1720, 1650 (C=O), 1600 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 419 (20) [M]<sup>+</sup>, 260 (100). UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 276 nm (4.38), 295 (4.44). C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> (419,4)

#### 3.12. 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (7)

30,3 g (0,1 mol) **4** werden in 70 ml geschmolzenem Ph<sub>2</sub>O gelöst und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT versetzt man mit 150 ml Et<sub>2</sub>O, saugt ab und wäscht das Rohprodukt erst mit 100 ml kaltem EtOH 96%, danach mit 150 ml kaltem Et<sub>2</sub>O. Farblose Kristalle, Schmp. 282 °C Zers. (EtOH). Ausbeute: 17,7 g (69%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.31 (t, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.27 (q, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.50 (t, J = 8

Hz, 8-H), 7.66 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.15 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.57 (s, 2-H), 13.33 (s, br., 1-NH). (= Pyridon-Form).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.49 (t, J = 7 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.53 (q, J = 7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.47 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.63 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 9-H), 9.03 (s, 2-H), 11.71 (s, 4-OH) (= 4-Hydroxypyridin-Form). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3400 – 3300 (NH), 1730 (C=O, Ester), 1680 (C=O, Pyridon), 1650, 1620 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 257 (30) [M] $^{+}$ , 211 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 267 nm (4.05), 294 (4.35).  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (257,2)

### 3.13. 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure (8)

0,26 g (1 mmol) **7** werden 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  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt und vorsichtig mit HCl 36% angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, mit 100–200 ml  $\text{H}_2\text{O}$  säurefrei gewaschen und getrocknet. Farblose Kristalle, Schmp. 314 °C, Zers. (EtOH). Ausbeute: 197 mg (86%).  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_6$ ]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7.57 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.76 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.91 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.93 (s, 2-H), 14.5 (s, br., 1-NH), 15.5 (s, br., COOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3400 – 3200 (OH), 1730 (C=O, Säure), 1745 (C=O, Säure), 1645 (C=O, Pyridon), 1620 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 229 (40) [M] $^{+}$ , 211 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 255 nm (3.92), 289 (3.71), 309 (3.46).  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_4$  (229,2)

### 3.14. 1,4-Dihydro-1-ethyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (9)

0,77 g (3 mmol) **7**, 6 mmol NaH und 60 ml DMF werden unter Röhren auf 70 °C erwärmt, mit 10 mmol Ethyliodid versetzt und 12 h bei 70 bis 80 °C gerührt. Man lässt erkalten, gießt unter Röhren auf 300 ml Eiswasser, saugt ab und trocknet das Rohprodukt **10**. Die Mutterlauge wird i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit 80 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und zweimal mit 150 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Nach Stehen über Nacht wird das Rohprodukt **9** abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 231 °C (EtOAc). Ausbeute: 308 mg (36%).  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_6$ ]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.31 (t, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.41 (t, J = 7 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.26 (q, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.61 (q, J = 7 Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 7.53 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.70 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.17 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.61 (s, 2-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1725 (C=O, Ester), 1635 (C=O, Pyridon), 1610 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 285 (10) [M] $^{+}$ , 213 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 251 nm (4.44), 259 (4.50), 280 (4.25).  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (285,3)

### 3.15. 4-Ethoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (10)

Zur Darstellung siehe 3.14. Farblose Kristalle, Schmp. 130 °C (Ligroin). Ausbeute: 300 mg (35%).  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_6$ ]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.35 (t, J = 7 Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45 (t, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.35 (q, J = 7 Hz,  $\text{COOCH}_2$ ), 4.82 (q, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 7.53 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.83 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.83 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.78 (s, 2-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1705 (C=O), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 285 (40) [M] $^{+}$ , 211 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 256 nm (3.97), 293 (4.35).  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (285,3)

### 3.16. Ethyl und Methyl 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (11)

0,26 g (1 mmol) **7**, 2 mmol NaH, 80 ml DMF und 4 mmol Methyliodid werden 4 h bei 60–70 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und dreimal mit 50 ml  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert, auf 20 ml eingeengt und mit 40 ml Et<sub>2</sub>O versetzt. Man bewahrt 12 h bei 5 °C auf, saugt ab und kristallisiert aus Ligroin um. Ethylester (30%):  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_6$ ]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.41 (t, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.23 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 4.39 (q, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 7.43 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.59 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 6-H), 7.95 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.30 (s, 2-H). Methylester (70%):  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_6$ ]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 3.93 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.23 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 7.43 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.59 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 6-H), 7.95 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.35 (s, 2-H).

### 3.17. 1,4-Dihydro-1-ethyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure (12)

Darstellung aus **9** nach AAV 1. Farblose Kristalle, Schmp. 314 °C, Zers. (EtOH). Ausbeute: 237 mg (92%).  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_6$ ]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.53 (t, J = 7 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.79 (q, J = 7 Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 7.62 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.80 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.97 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 9-H), 9.00 (s, 2-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3600 – 3200 (OH), 2800–2400 (OH), 1730 (C=O, Säure), 1635 (C=O, Pyridon), 1590 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 257 (10) [M] $^{+}$ , 213 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 250 nm (4.43), 258 (4.50), 279 (4.18), 290 (4.13), 304 (4.04), 316 (3.84).  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (257,2)

### 3.18. 4-Ethoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure (13)

Darstellung aus **10** nach AAV 1. Farblose Kristalle, Schmp. 260 °C, Zers. ( $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ ). Ausbeute: 211 mg (82%).  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_6$ ]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.45 (t, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.83 (q, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 7.54 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.72 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.81 (s, 2-H), 13.16 (s, br., COOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3600 – 3300 (OH), 1710 (C=O), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 257 (35) [M] $^{+}$ , 211 (100).  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (257,2)

### 3.19. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure (14)

Darstellung aus **11** nach AAV 1. Farblose Kristalle, Schmp. 330 °C (EtOH). Ausbeute: 192 mg (79%).  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_6$ ]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 4.41 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 7.59 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.79 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.95 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.34 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.96 (s, 2-H), 15.54 (s, COOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3600–3200 (OH), 2800–2400 (OH), 1730 (C=O, Säure), 1630 (C=O, Pyridon), 1590 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 243 (10) [M] $^{+}$ , 199 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 250 nm (4.45), 258 (4.53), 278 (4.18), 289 (4.14), 304 (4.03), 316 (3.84).  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4$  (243,2)

### 3.20. 4-Chlor-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (15)

0,26 g (1 mmol) **7** werden in 50 ml  $\text{POCl}_3$  8 h unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Reagenz wird i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand mit 80 ml Eiswasser versetzt. Das Öl wird durch Anreien zur Kristallisation gebracht, danach abgesaugt, mit 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und getrocknet. Farblose Kristalle, Schmp. 97 °C (EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ). Ausbeute: 237 mg (86%).  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_6$ ]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.41 (t, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.42 (q, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.61 (q, J = 7 Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 7.53 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.70 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.17 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.61 (s, 2-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1725 (C=O, Ester), 1635 (C=O, Pyridon), 1610 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 285 (10) [M] $^{+}$ , 213 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 306 nm (4.38).  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$  (275,7)

### 3.21. 4-Chlor-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure (16) und 13

0,28 g **15**, 50 ml EtOH und 20 ml KOH 50% werden 30 min unter Rückfluss erhitzt. Man läßt auf RT abkühlen, verdünnt mit 130 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , säuert vorsichtig mit HCl 36% an und schüttelt dreimal mit 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aus. Die organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Nach  $^1\text{H-NMR}$  liegt ein Gemisch aus 90% **13** und 10% **16** vor.  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_6$ ]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7.59 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.78 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 9-H), 9.06 (s, 2-H), 13.16 (s, br., COOH).

### 3.22. (4-Ethoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-yl)methanol (17)

0,86 g (3 mmol) **10** werden in 150 ml EtOH gelöst, mit 20 mmol  $\text{NaBH}_4$  versetzt und 20 h bei RT gerührt. Man engt zur Trockne ein, fügt 200 ml  $\text{H}_2\text{O}$  hinzu und saugt ab. Das Rohprodukt wird getrocknet, in wenig  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen und durch CLC an Kieselgel (1. Fraktion, Eluent:  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  = 9:2; 2. Fraktion, Eluent: MeOH) getrennt. Die Fraktionen werden vom Lösungsmittel befreit und umkristallisiert. 1. Fraktion: **18**; 2. Fraktion: **17**. Farblose Kristalle, Schmp. 155 °C (Ligroin). Ausbeute: 453 mg (62%).  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_6$ ]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.43 (t, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.67 (d, J = 6 Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.78 (q, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.26 (t, J = 6 Hz, OH), 7.48 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.13 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.51 (s, 2-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3200 (OH), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 243 (100) [M] $^{+}$ . UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 290 nm (4.18), 299 (4.18).  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (243,3)

### 3.23. 4-Ethoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester (18)

Zur Darstellung siehe 3.22. Farblose Kristalle, Schmp. 90 °C (EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ). Ausbeute: 41 mg (5%).  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_6$ ]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.45 (t, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.88 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.84 (q, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 7.54 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.73 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.81 (s, 2-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1730 (C=O), 1625, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 271 (34) [M] $^{+}$ , 211 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 256 nm (3.90), 293 (4.29).  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  (271,3)

### 3.24. 4-Ethoxy-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbaldehyd (19)

Darstellung aus **17** nach AAV 2, Lösungsmittelmengen: 80 ml Toluol, Reaktionszeit: 3 h. Farblose Kristalle, Schmp. 129 °C (Ligroin). Ausbeute: 125 mg (52%).  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_6$ ]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.51 (t, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.95 (q, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 7.55 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.75 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.79 (s, 2-H), 10.43 (s,  $\text{CHO}$ ). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1680 (C=O), 1625, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 241 (60) [M] $^{+}$ , 212 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 276 nm (4.01), 301 (4.41).  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (241,2)

**3.25. (4-Chlor-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-yl)methanol (20)**

0,83 g (3 mmol) **15** werden in der zur Lösung notwendigen Menge MeOH unter Erwärmen und Rühren gelöst. Man lässt auf RT erkalten und fügt 10 mmol NaBH<sub>4</sub> zum Ansatz hinzu. Unter dc Kontrolle wird der Reaktionsansatz so lange mit kleinen Portionen NaBH<sub>4</sub> 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, das Rohprodukt unter kräftigem Schütteln mit 250 ml kaltem H<sub>2</sub>O gemischt und der Niederschlag abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 180 °C (Ligroin). Ausbeute: 337 mg (82%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.79 (d, J = 6 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 5.65 (t, J = 6 Hz, OH), 7.55 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.71 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.71 (s, 2-H). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3400–3100 (OH), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 233 (96) [M]<sup>+</sup>, 204 (100). UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 300 nm (4.25), 310 (4.21). C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub> (233,7)

**3.26. [1]Benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester (21)**

Die bei der Darstellung von **20** erhaltene wässrige Mutterlauge wird eingengt, 6 d bei 4 °C aufbewahrt und abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 164 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ausbeute: 68 mg (1%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 3.96 (s, CH<sub>3</sub>), 7.57 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.77 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.59 (d, J = 2 Hz, 2-H), 9.18 (d, J = 2 Hz, 4-H). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 1720 (C=O), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 227 (98) [M]<sup>+</sup>, 196 (100). UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 252 nm (3.95), 307 (4.38), 319 (4.35). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>s</sub> = 3.75 min. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (227,2)

**3.27. 4-Chlor-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbaldehyd (22)**

Darstellung aus **20** nach AAV 2. Lösungsmittelmenge: 150 ml Toluol, Reaktionszeit: 2 h. Farblose Kristalle, Schmp. 182 °C (Ligroin). Ausbeute: 113 mg (49%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 7.60 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.82 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.95 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 9-H), 9.02 (s, 2-H), 10.42 (s, CHO). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 1690 (C=O), 1630, 1585 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 231 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 265 nm (3.81), 314 (4.40). C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>2</sub> (231,6)

**3.28. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-chlor-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-yl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (23a)**

Darstellung aus **22** mit β-Aminocrotonsäuremethylester nach AAV 3. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 280 °C (Ligroin). Ausbeute: 68 mg (16%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 2.29 (s, 6H, CCH<sub>3</sub>), 3.49 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 5.40 (s, 4-H), 7.51 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.68 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.11 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.54 (s, 2'-H), 9.14 (s, NH). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3360 (NH), 1700, 1680 (C=O), 1645, 1620 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 426 (8) [M]<sup>+</sup>, 224 (100). UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 240 nm (4.30), 303 (4.35), 313 (4.33), 362 (3.66). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>s</sub> = 2.79 min. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (426,9)

**3.29. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-chlor-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-yl)-pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (23b)**

Darstellung aus **22** mit β-Aminocrotonsäureethylester nach AAV 3. Fast farblose Kristalle, Schmp. 220 °C (Ligroin). Ausbeute: 227 mg (50%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.07 (t, J = 7 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 6H, CCH<sub>3</sub>), 3.96 (q, J = 7 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>), 5.39 (s, 4-H), 7.52 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.68 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.13 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.55 (s, 2'-H), 9.09 (s, NH). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3340 (NH), 1690, 1675 (C=O), 1640, 1620 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 454 (10) [M]<sup>+</sup>, 252 (100). UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 303 nm (4.46), 313 (4.43), 360 (3.70). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>s</sub> = 3.65 min. C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (454,9)

**3.30. 2,6-Dimethyl-4-(4-chlor-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (24a)**

Darstellung aus **23a** nach AAV 4. Fast farblose Kristalle, Schmp. 230 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ausbeute: 53 mg (25%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 2.62 (s, 6H, CCH<sub>3</sub>), 3.49 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 7.61 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.79 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.95 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.41 (s, 2'-H). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 1730 (C=O), 1625, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 424 (30) [M]<sup>+</sup>, 389 (100). UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 304 (4.39), 311 (4.37). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>s</sub> = 2.02 min. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (424,8)

**3.31. 2,6-Dimethyl-4-(4-chlor-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (24b)**

Darstellung aus **23b** nach AAV 4. Fast farblose Kristalle, Schmp. 203 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ausbeute: 63 mg (28%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 0.73 (t, J = 7 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.62 (s, 6H, CCH<sub>3</sub>), 3.96 (q, J = 7 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>), 7.61 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.79 (t, J = 8 Hz, 7'-H),

7.96 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.43 (s, 2'-H). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 1730 (C=O), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 452 (40) [M]<sup>+</sup>, 389 (100). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>s</sub> = 2.55 min. C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (452,9)

**3.32. 4-Chlor-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbaldoxim (25)**

0,23 g (1 mmol) **22** und 2 mmol Hydroxylaminhydrochlorid werden unter Erwärmung in 80 ml EtOH 96% gelöst. Man fügt 0,05 ml HCl 36% zum Ansatz, röhrt 1 d bei RT und saugt den gebildeten Niederschlag ab. Farblose Kristalle, Schmp. 185 °C (Ligroin). Ausbeute: 158 mg (64%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 7.57 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.74 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.84 (s, CH=N, Z-Isomer), 7.91 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.48 (s, CH = N, E-Isomer), 8.98 (s, 2-H, E-Isomer), 9.37 (s, 2-H, Z-Isomer), 12.06 (s, OH, E-Isomer), 12.25 (s, OH, Z-Isomer), E/Z = 93:7. IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3180 (OH), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 246 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 241 (4.29), 267 (4.05), 315 (4.42), 327 (3.43). C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (246,7)

**3.33. 4-Chlor-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonitril (26)**

0,25 g (1 mmol) **25** wird mit 80 ml THF und 5 mmol Trifluoracetylimidazol (TFAI) 5 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen, fügt 50 ml H<sub>2</sub>O hinzu und extrahiert mit 100 ml CHCl<sub>3</sub>. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingedampft. Farblose Kristalle Schmp. 208 °C (Ligroin). Ausbeute: 165 mg (72%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 7.63 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.84 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.98 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 9-H), 9.11 (s, 2-H). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 2215 (CN), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 228 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 260 (4.04), 308 (4.39), 319 (4.39). C<sub>12</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (228,6)

**3.34. 1,4-Dihydro-3-(1H-tetrazol-5-yl)-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-4-on (27)**

Unter Eiskühlung wird eine Suspension aus 0,23 g (1 mmol) **26** und 50 ml DMF hergestellt. Dann werden 10 mmol Na<sub>3</sub>N und 10 mmol NH<sub>4</sub>Cl hinzugefügt und der Reaktionsansatz 6 d unter Röhren auf 70 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml H<sub>2</sub>O versetzt und mit HCl 10% angesäuert. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt, mit 20 ml kaltem H<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet. Fast farblose Kristalle, Schmp. 289 °C (EtOH). Ausbeute: 122 mg (48%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 7.51 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.68 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.11 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.52 (s, 2-H). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3300 – 2400 (NH), 1665 (C=O), 1635 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 253 (10) [M]<sup>+</sup>, 194 (100). UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 260 (4.14), 278 (3.83), 286 (3.87), 296 (3.91), 313 (3.71). HPLC (MeCN/Phosphatpuffer pH 2.3 = 1:1): t<sub>s</sub> = 0.27 min. C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (253,2)

**3.35. 4-Tosylamino-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (28)**

0,26 g (1 mmol) **7** werden mit 3 mmol Tosylisocyanat in 300 ml MeCN 2 d unter Rückfluss erhitzt. Man filtriert heiß und engt i. Vak. zur Trockne ein. Farblose Kristalle, Schmp. 186 °C (EtOH). Ausbeute: 115 mg (28%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.36 (t, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 4'-CH<sub>3</sub>), 4.34 (q, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.42 (d, J = 8 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.53 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 6-H), 7.73 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 2'-H, 6'-H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.98 (s, 2-H). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3340 – 3200 (NH), 1685 (C=O), 1625, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 410 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 242 nm (4.41), 276 (4.04), 302 (4.42). C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (410,4)

**3.36. Ethyl und Methyl 4-(N-Methyl-N-tosyl)amino-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (29a)**

Darstellung aus **28** mit Methyliodid nach AAV 5. Fast farblose Kristalle, Schmp. 80 °C (Ligroin). Ausbeute: 130 mg. Ethylester (54%): <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.36 (t, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 4'-CH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 4-NCH<sub>3</sub>), 4.31 (q, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.31 (d, J = 8 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 6-H, 8-H), 7.72 (mc, 7-H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.99 (s, 2-H). Methylester (46%): <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 2.35 (s, 4'-CH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 4-NCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, OCH<sub>3</sub>), 7.31 (d, J = 8 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 6-H, 8-H), 7.72 (mc, 7-H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.99 (s, 2-H).

**3.37. 4-(N-Ethyl-N-tosyl)amino-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (29b)**

Darstellung aus **28** mit Ethyliodid nach AAV 5. Fast farblose Kristalle, Schmp. 141 °C (Ligroin). Ausbeute: 79 mg (18%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.15 (t, J = 7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37 (t, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 4'-CH<sub>3</sub>), 3.82 (mc, NCHH), 3.97 (mc, NCHH), 4.31 (q, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.26 (d, J = 8 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 2'-H, 6'-H),

7.50 (t, J = 8 Hz, 6-H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.71 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 7-H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 9-H), 9.01 (s, 2-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1725 (C=O), 1585, 1555 (C=N, C=C). MS (Cl, Isobutan, positiv): m/z (%) = 439 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 310 (4.35). C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (438,5)

### 3.38. Ethyl und Methyl 4-Methylamino-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (30a)

Darstellung aus 29a nach AAV 6. Farblose Kristalle, Schmp. 145 °C (EtOH), Ausbeute: 110 mg.

Ethyester (55%): <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.36 (t, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.49 (d, J = 7 Hz, 4-NCH<sub>3</sub>), 4.34 (q, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.48 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.67 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.11 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.35 (q, J = 7 Hz, NH), 8.82 (s, 2-H).

Methylester (45%): <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 3.49 (d, J = 7 Hz, 4-NCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, OCH<sub>3</sub>), 7.48 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.67 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.11 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.35 (q, J = 7 Hz, NH), 8.81 (s, 2-H).

### 3.39. 4-Ethylamino-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (30b)

Darstellung aus 29b nach AAV 6. Farblose Kristalle, Schmp. 180 °C (Ligroin), Ausbeute: 136 mg (48%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.32 (t, J = 7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.36 (t, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.95 (mc, NCH<sub>2</sub>), 4.35 (q, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.48 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.66 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 7-H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.11 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.41 (t, br, NH), 8.83 (s, 2-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3340 (NH), 1730 (C=O), 1625, 1600 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 284 (70) [M]<sup>+</sup>, 223 (100). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>s</sub> = 2.10 min. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (284,3)

### 3.40. 4-Methylamino-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure (31a)

Darstellung aus 30a nach AAV 7. Farblose Kristalle, Schmp. 300 °C, Zers. (EtOH), Ausbeute: 35 mg (29%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 3.50 (d, J = 5 Hz, 4-NCH<sub>3</sub>), 7.51 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.68 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.77 (s, br, NH), 8.85 (s, 2-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3500, 3400, 3100 (OH, NH), 1650 (C=O), 1625 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 242 (100) [M]<sup>+</sup>. HPLC (MeCN/Phosphatpuffer pH 2,3 = 1:1): t<sub>s</sub> = 0.48 min. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (242,2)

### 3.41. 4-Ethylamino-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure (31b)

Darstellung aus 30b nach AAV 7. Farblose Kristalle, Schmp. 289 °C, Zers. (EtOH), Ausbeute: 37 mg (29%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.36 (t, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.02 (mc, NCH<sub>2</sub>), 7.57 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.77 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.24 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.99 (s, 2-H), 9.37 (s, br, NH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3200, 2400 (OH, NH), 1690 (C=O), 1640, 1560 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 256 (50) [M]<sup>+</sup>, 223 (100). HPLC (MeCN/Phosphatpuffer pH 2,3 = 1:1): t<sub>s</sub> = 0.68 min. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (256,3)

### 3.42. Mikrobiologische Prüfung: Material und Methoden

Folgende Mikroorganismen (Tabelle 4) wurden zur Untersuchung der methanolischen Lösungen der Prüfsubstanzen herangezogen.

Nährmedium für die prokaryontischen Mikroorganismen:

Standard 1 Nährbouillon (NB):

7,8 g	Pepton aus Fleisch	(Merck 7214)
7,8 g	Pepton aus Casein	(Merck 7214)
2,8 g	Hefeextrakt	(Oxoid L 12)
5,6 g	Natriumchlorid	(Merck 142444)
1,0 g	Glukose	(Merck 8342)
12,0 g	Agar	(Oxoid No 3)
zu 1000 ml	Destilliertes Wasser	
pH 7,5		

Nährmedium für pilzliche Mikroorganismen  
MPY-Medium:

20,0 g	Malzextrakt	(Merck 5391)
2,5 g	Hefeextrakt	
2,5 g	Pepton aus Fleisch	
14,0 g	Agar	
zu 1000 ml	Destilliertes Wasser	

Nährmedium für Algen  
CP-Medium:

10,0 g	Hefeextrakt	
10,0 g	Glukose	
15,0 g	Agar	
zu 1000 ml	Destilliertes Wasser	
pH 6,2		

Die prokaryontischen und pilzlichen Mikroorganismen wurden auf den angegebenen Nährmedien in Petrischalen bei 37 °C im Dunkeln angezogen. Direkt vor dem Einsatz wurden Testorganismen in 5 ml sterilem destillier-

**Tabelle 4: Zu Untersuchungen herangezogene Mikroorganismen**

Art:	Stammnummer
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	DSM 939
<i>Bacillus megaterium</i>	ST 1
<i>Escherichia coli</i>	ST 1 Nr. 13
<i>Mycotypha microspora</i>	CBS 186.68
<i>Eurotium repens</i>	ST
<i>Ustilago violacea</i>	DSM 14321
<i>Fusarium oxysporum</i>	ST
<i>Chlorella pyrenoidosa (fusca)</i>	SAG 211/8B

DSM: Deutsche Sammlung für Mikroorganismen (Braunschweig)

ST: Mikroorganismensammlung des Inst. für Mikrobiologie der TU Braunschweig

SAG: Sammlung für Algenkulturen (Göttingen)

tem Wasser aufgeschwemmt und in sterile Sprühgefäß überführt. Die Anzucht der Alge erfolgte in Flüssigmedium (CP ohne Agar) bei 25 °C unter Langtagbedingungen und wurde direkt in sterile Sprühgefäß gegeben. Die Prüfsubstanzen wurden nach Lösen in Methanol auf die unterschiedlichen Konzentrationsstufen eingestellt. 0,05 ml der Wirkstofflösungen wurden dann auf Antibiotika-Testplättchen (Schleicher und Schuell 2668/2) aufgetragen. Anschließend wurden sie in die mit dem jeweiligen Nähragar gefüllten Petrischalen überführt. Als Kontrolle diente pro Schale ein mit Methanol infiltriertes Plättchen. Darauf erfolgte das Besprühen der Agar-Oberflächen mit dem entsprechenden Mikroorganismus und anschließender Anzucht. Die Auswertung erfolgte nach 1 d (Prokaryonten), 1 d und 5 d (Pilze) und nach 7–10 d (Alge). Bei der Auswertung wurde der Radius der Hemmhof-Ringe um das Testplättchen in mm gemessen. Außerdem konnte in einzelnen Fällen langsameres Wachstum mit kleineren Kolonien in der direkten Umgebung der Testplättchen festgestellt werden.

<sup>3</sup> Aus der Dissertation von Carsten Kramer, TU Braunschweig, 1991

<sup>4</sup> Postervortrag anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Berlin, 11. 09. 1990; Arch. Pharm. (Weinheim) **323**, 715 (1990)

<sup>5</sup> Aus dem japanischen Text sind die Schmp. für die einzelnen Substanzen ohne Übersetzung nicht zu entnehmen.

### Literatur

- Kratzel, M.: Österr. Apoth. Ztg. **42**, 165 (1988)
- Roth, H. J.: Dtsch. Apoth. Ztg. **126**, 75 (1986)
- Mutschler, E.: Arzneimittelwirkungen, S. 592, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 5. Auflage 1986
- Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 654, B.I.-Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich, 5. Auflage 1987
- Boyarinseva, O. N.; Kurilo, G. N.; Anisimova, O. S.; Grinev, A. N.; Khim. Geterosikl. Soedin. 82 (1977); C. A. **86**, 189761p (1977)
- Dainippon Pharmaceutical Co.: Minami, S.; Yamabe, S.; Sakurai, H.; Hirose, T., Japan. Kokai 76,136,698 (26. 11. 1976); C. A. **87**, 5937s (1977)
- Görlitzer, K.; Kramer, C.: Pharmazie, vorangehende Mitteilung (9647)
- Kondo, H.; Sakamoto, F.; Kawakami, K.; Tsukamoto, G.: J. Med. Chem. **31**, 221 (1988)
- 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)
- Gewald, K.; Jänsch, H. J.: J. Prakt. Chem. **315**, 779 (1973)
- Gould, Jr. R. G.; Jacobs, W. A.: J. Am. Chem. Soc. **61**, 2890 (1939)
- Sanchez, J. P.; Domagala, J. M.; Hagen, S. E.; Heifetz, C. L.; Hutt, M. P.; Nichols, J. B.; Trehan, A. K.: J. Med. Chem. **31**, 983 (1988)
- Chiarino, D.; Napoletano, M.; Sala, A.: J. Heterocycl. Chem. **25**, 231 (1988)
- Fatiadi, A. J.: Synthesis 65 (1976)
- Hantzsch, A.: Justus Liebigs Ann. Chem. **215**, 1 (1882)
- Kleinspehn, G. G.; Jung, J. A.; Studniarz, S. A.: J. Org. Chem. **32**, 460 (1967)
- Keumi, T.; Yamamoto, T.; Saga, H.; Kitajima, H.: Bull. Chem. Soc. Jpn. **54**, 1579 (1981)
- Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R.: J. Am. Chem. Soc. **80**, 3908 (1958)
- Fisons PLC (Erf. Wright, R. G. McR.), EP 77,090 (20. 04. 1983); C. A. **99**, 70698b (1983)
- Görlitzer, K.; Kramer, C.: Pharmazie **55**, 273 (2000)

Eingegangen am 1. Oktober 1999

Angenommen am 29. November 1999

Prof. Dr. K. Görlitzer

Institut für Pharmazeutische Chemie

Beethovenstraße 55

D-38106 Braunschweig

k.goerlitzer @tu-bs.de