

Fünfring-Analoga von Nifedipin

3. Mitt.: Darstellung und Reaktionen von 1,4-Dihydropyridinen mit 4-(4-Nitro-5-imidazolyl)-Substituenten^{1,2}

K. GÖRLITZER und S. KLANCK

Die 4-Nitro-5-imidazolylcarbaldehyde **4** liefern in der Hantzsch-Pyridin-Synthese mit 3-Aminocrotonsäuremethylester oder 3-Aminocrotonnitril in Eisessig die Dihydropyridine (DHP) **5** und **6**. Durch Cer(IV)- bzw. Chrom(VI)-Oxidation werden daraus die korrespondierenden Pyridine **7** und **8** erhalten. Die Reduktion der Nitro-Gruppe von **7** mit Eisen in Eisessig führt zu den Lactamen **9**, während aus **8a** das Imidazolylamin **10** isoliert wird. Mit Dithionit reagiert **8a** zum cyclischen Amidin **11**. Durch Bestrahlung der DHP **5** und **6b** mit UV-A-Licht werden die 4-Nitroso-5-imidazolyl-pyridine **12** und **13** gebildet. Die Halbstufenpotentiale $E_{1/2}$ der DHP **5** wurden durch anodische Oxidation mittels Differenzpuls-Voltammetrie (DPV) ermittelt; als Referenzsubstanz diente Nifedipin. Die DHP **5** hemmen das Wachstum von *Staphylococcus aureus* im Plättchendiffusionstest.

Five membered ring analogues of nifedipine

Part 3: synthesis and reactions of 1,4-dihydropyridines with 4-(4-nitro-5-imidazolyl)-substituents

In the Hantzsch pyridine synthesis the 4-nitro-5-imidazolylcarbaldehydes **4** react with methyl 3-aminocrotonate or 3-aminocrotonitrile in acetic acid to yield the 1,4-dihydropyridines (DHP) **5** and **6**. The corresponding pyridines **7** and **8** are obtained by oxidation with cerium(IV) or chromium(VI), respectively. Reduction of the nitro group in **7** with iron in acetic acid leads to the lactames **9**, while from **8a** the imidazolylamine **10** is isolated. Compound **8a** reacts with dithionite to yield the cyclic amidine **11**. Irradiation of the DHP **5** and **6b** with UV-A light affords the 4-nitroso-5-imidazolyl-pyridines **12** and **13**. The half wave potentials $E_{1/2}$ of the DHP **5** were determined by anodic oxidation using difference pulse voltammetry (DPV); nifedipine was used as reference substance. The DHP **5** inhibit the growth of *Staphylococcus aureus* in the platelet diffusion test.

1. Einleitung

Metronidazol ist gegen verschiedene Protozoen wie *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardia lamblia* und obligat anaerobe Bakterien wirksam [2]. Die Wirkung beruht wahrscheinlich auf den von den Anaerobiern durch Reduktion der Nitro-Gruppe gebildeten Produkten. Diese zerstören die DNA durch Strangbrüche oder Entspiralisierung der Doppelhelix. Bei Mikroorganismen kann auch die DNA-Synthese blockiert werden. Menschliche Zellen besitzen einen aeroben Stoffwechsel und sind durch die geringere Nitroreduktase-Aktivität geschützt [3].

Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung von Zwitter-Molekülen aus einem Nitroimidazol und einem 1,4-Dihydropyridin (DHP) als intramolekularem Reduktionsmittel. Diese DHP sollten durch Redox-Reaktionen in Imidazo[4,5-*c*] [2,7]naphthyridine überführt werden, die als Edukte für Aza-Analoga des Antimalariamittels Halofantrin infrage kommen.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

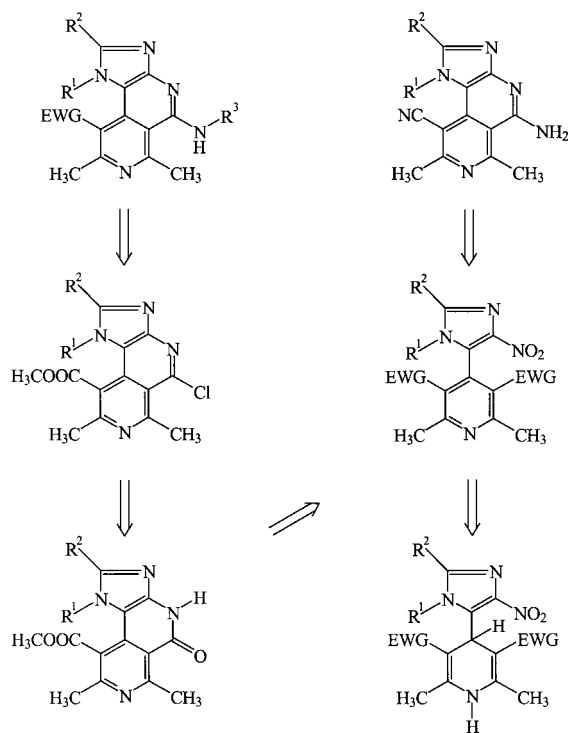
2.1. Synthesen

Die als Schlüsselsubstanzen dieser Arbeit vorgesehenen 1,4-DHP sollten durch Hantzsch-Synthese hergestellt werden. Dazu wurden die 1-Alkyl-4-nitroimidazol-5-carbaldehyde **4** benötigt. Die Darstellung der *o*-Nitroimidazolcarbaldehyde gelingt in sehr effizienter Weise mit der von Makosza beschriebenen VNS-Reaktion [4–8]. VNS steht für „stellvertretende nucleophile Substitution von Wasserstoff“ (Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen). Bei der VNS-Reaktion werden zunächst Aromaten und Heteroaromaten, die durch elektronenziehende Gruppen (Electron Withdrawing Groups = EWG) für nucleophile Substitutionen aktiviert sind, dichlormethyliert. Die Di-

chlormethyl-Verbindungen werden dann zu den gewünschten Aldehyden hydrolysiert. Die kommerziell erhältlichen Ausgangssubstanzen 4-Nitroimidazol (**1a**) und 2-Methyl-5-nitroimidazol (**1b**) sind für die VNS-Reaktion nicht geeignet, da sie im stark alkalischen Milieu ein Anion bilden, das einer nucleophilen Substitution nicht mehr zugänglich ist. Deshalb wurden *N*-Benzylierungen und *N*-Methylierungen durchgeführt. Im basischen Medium erfolgen die Alkylierungen bevorzugt an dem von der Nitro-Gruppe weiter entfernt liegenden Stickstoff [9]. Die Alkylierung mit Benzylbromid bzw. Methylidid in Aceton und Kaliumcarbonat als Hilfsbase ergab die *N*-Alkyl-4-nitroimidazole **2** [10]. Anschließend wurde in einer VNS-Reaktion mit Chloroform und *t*-butylat die Dichlormethyl-Gruppe in die 5-Position zu den Produkten **3** eingeführt [7]. **3a** und **3c** sind kristalline Verbindungen, **3b** und **3d** fallen als Öle an. Die Hydrolyse der Dichlormethyl-Verbindungen **3** zu den Aldehyden **4** gelingt im Zweiphasensystem Toluol/Wasser unter Zusatz von Silbernitrat. Von den kristallinen Aldehyden **4a–4c** sind **4a** und **4b** äußerst instabil und müssen sofort weiter umgesetzt werden. Aus den Aldehyden **4** wurden in einer Variante der Hantzsch-Synthese durch Umsetzung mit 3-Aminocrotonsäuremethylester bzw. 3-Aminocrotonnitril in Eisessig [11] die 1,4-DHP **5** und **6** synthetisiert.

5c [12] wurde bereits aus **4c** durch Erhitzen mit Acetessigsäuremethylester und Ammoniak-Lösung (klassische Hantzsch-Synthese [13]) dargestellt. Der Aldehyd **4c** wurde durch Umsetzung von 1-Benzyl-4-nitro-5-styrylimidazol [12] in einer Lemieux-Johnson-Reaktion [14]⁵ mit Osmium(VIII)oxid und Natriummetaperiodat erhalten. Die Dehydrierung der 1,4-DHP **5** zu den korrespondierenden Pyridinen **7** gelang am besten mit Ammoniumcer(IV)nitrat (CAN) in Aceton bei Raumtemperatur [15].

Schema 1

EWG: COOCH₃, CN

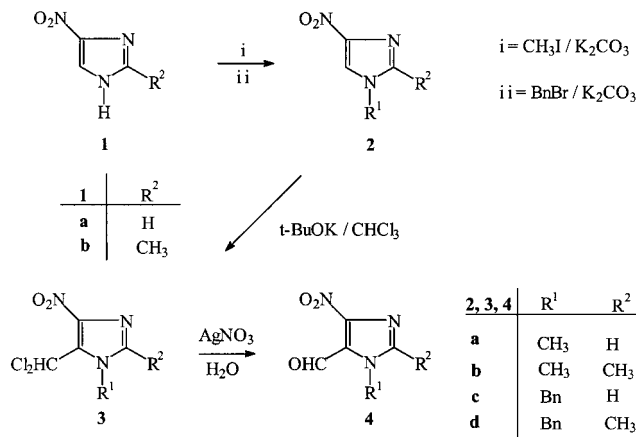
	R ¹	R ²
a	CH ₃	H
b	CH ₃	CH ₃
c	Bn	H
d	Bn	CH ₃

Für die Oxidation der 1,4-DHP **6** war CAN dagegen ungeeignet, weil die Pyridine **8** nur mit Ausbeuten unter 10% erhalten wurden. Hier erwies sich das Erhitzen von **6** in Eisessig mit Kaliumdichromat als optimale Methode.

Die bei der Reduktion der Nitro-Gruppe von **7** mit Eisen und Eisessig in Aceton [16] gebildeten Amine cyclisierten mit einer Ester-Gruppe unter Methanol-Abspaltung zu den Lactamen **9**. Die Lactame **9** zeigen in Methanol eine intensive blaue Fluoreszenz. Nach Anregung mit Licht der Wellenlänge von $\lambda = 345$ nm wird für **9a** das Maximum der Lichtemission bei $\lambda = 489$ nm gemessen. Im Gegensatz zu **7** ließ sich bei der Reduktion der Nitro-Gruppe von **8a** mit Eisen in Eisessig das Amin **10** isolieren. Die nucleophile Addition desamins an eine Nitril-Gruppe unter Bildung des cyclischen Amidins **11** gelang nach der Methode von Petrow [17] durch Erhitzen von **8a** mit konz. wässriger Natriumdithionit-Lösung. Bei der analogen Reaktion mit der *N*-Benzyl-Verbindung **8c** wurde nur das Edukt zurückgewonnen. Das Amidin **11** zeigt wie die Lactame **9** eine blaue Fluoreszenz. Die isomeren Verbindungen **10** und **11** unterscheiden sich deutlich in den ¹H-NMR-Spektren. Bei **10** geben die beiden *C*-Methyl-Gruppen ein Singulett, während bei **11** für die chemisch und magnetisch inäquivalenten Methyl-Gruppen zwei getrennte Signale registriert werden.

Alle bisher durchgeführten Versuche, die Lactame **9** oder das cyclische Amidin **11** in Imidazo[4,5-*c*][2,7]naphthyridine mit einer „Malaria-Seitenkette“ in 5-Position zu überführen, schlugen fehl. Aus den Lactamen **9** konnten weder 5-Chlorimide noch über die Thionierung Imidothioether als geeignete Edukte für Substitutionen mit *N*-Nucleo-

Schema 2



2, 3, 4	R ¹	R ²
a	CH ₃	H
b	CH ₃	CH ₃
c	Bn	H
d	Bn	CH ₃

philen dargestellt werden. Auch die Einführung basischer Seitenketten über Triflate mißlang. Ebenso wenig konnte die Alkylierung des Amidins **11** mit Allylaminen realisiert werden. Für die Mißerfolge dürfte der Imidazol-Ring verantwortlich sein, da Fünfring-Analoga von Nifedipin mit Furan- oder Thiophen-Ring ein anderes Reaktionsverhalten zeigen [11].

2.2. Stabilität der DHP

Bei der Bestrahlung von 1,4-DHP mit 4-(2-Nitro-3-furyl)- und 4-(2-Nitro-3-thienyl)-Substituenten mit UV-A-Licht entstanden 4-(2-Nitroso-3-hetaryl)-pyridine, die Lösungsmittel mit Hydroxyl-Gruppen unter Bildung von Oximen addierten [1]. Es war daher von Interesse zu prüfen, ob sich die DHP **5** und **6** mit einem 4-(2-Nitro-5-imidazolyl)-Substituenten ähnlich verhalten würden. Die Bestrahlungen wurden sowohl in Ethanol als auch in Dichlormethan durchgeführt und es zeigte sich, daß unabhängig von Lösungsmittel und Substitutionsmuster am Imidazol- oder DHP-Ring praktisch quantitativ die Nitrosoimidazolpyridine **12** und **13** gebildet wurden⁴. Die charakteristische Grünfärbung der Nitrosoverbindungen **12** und **13** wird durch einen schwachen langwelligen $n \rightarrow \pi^*$ Übergang hervorgerufen. Das Absorptionsmaximum von **12c** liegt bei 731 nm ($\lg \epsilon = 1,68$).

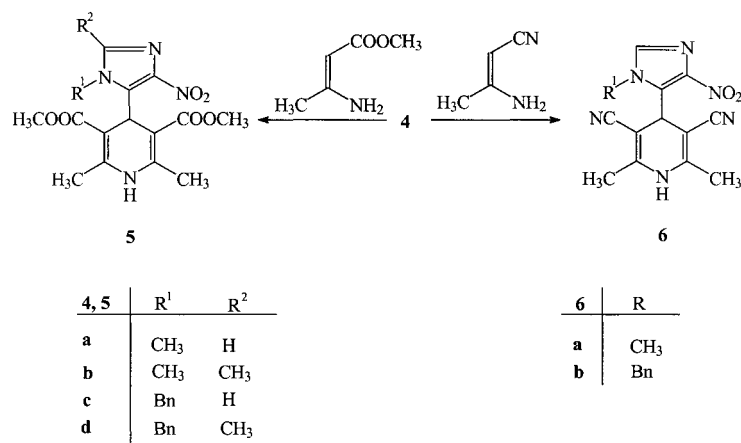
Um vergleichende Aussagen über die Stabilität der synthetisierten DHP gegenüber oxidativen Einflüssen zu gewinnen, wurden die Halbstufenpotentiale $E_{1/2}$ für das Redoxpaar DHP/Pyridin durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode (RPE) mit Hilfe der Differenzpuls-Voltammetrie (DPV) ermittelt [18–20]. Es wurden 5×10^{-4} mol/l-Lösungen der DHP **5** in 0,05 mol/l Lithiumperchlorat in Acetonitril verwendet. Die Messungen erfolgten gegen die gesättigte Kalomel-Elektrode (GKE). Als Standard diente Nifedipin (Tabelle 1).

Die DHP mit *N*-Methyl-Gruppe sind stabiler als Nifedipin, während solche mit einer *N*-Benzyl-Gruppe im Imidazol-Ring eine vergleichbare Empfindlichkeit gegenüber Oxidationsmitteln zeigen.

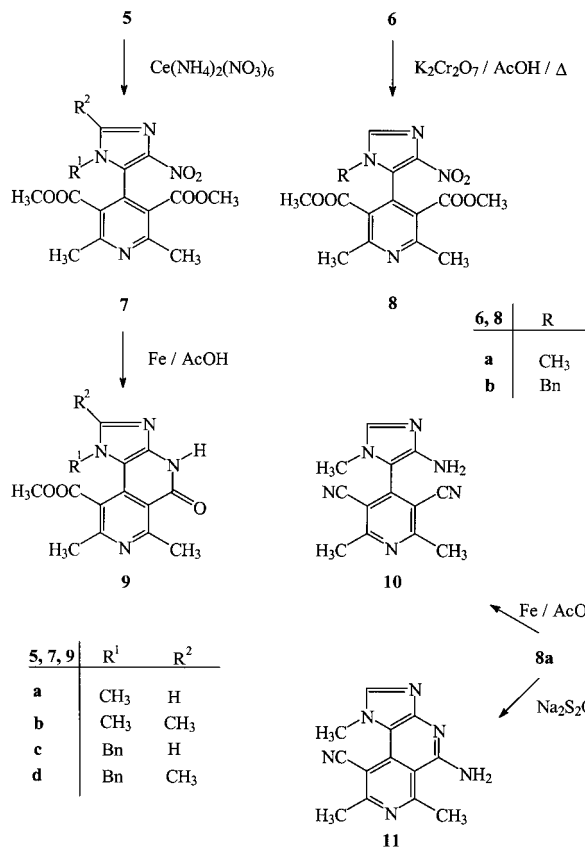
2.3. Biologische Untersuchungen

Die DHP **5** und die korrespondierenden Pyridine **7** wurden in einem Plättchendiffusionstest auf antimikrobielle Wirkung geprüft. Als Testkeime wurden die Bakterien *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* sowie die Pilze *Candida albicans* und *Aspergillus niger* auf Müller-Hinton-Agar kultiviert. Die

Schema 3



Schema 4



DHP **5** wurden in DMSO, die Pyridine **7** in Methanol gelöst und auf Antibiotika-Testplättchen (Macherey-Nagel; Durchmesser: 9 mm) aufgetragen. Die Wachstumshemmung der Bakterien wurde nach 1 d, die der Pilze nach 2 d begutachtet. Die Pyridine **7** waren in allen Fällen völlig unwirksam. Die DHP **5** hemmten nur das Wachstum von *Staphylococcus aureus* (Tabelle 2). Diese Beobachtungen legen den Schluß nahe, daß für die antibakterielle Wirkung sowohl die Nitroimidazol- als auch die DHP-Partialstruktur erforderlich ist. Die größte Aktivität besitzt **5c**.

Die DHP **5b–d** wurden bei der Bayer AG in Primärtests auf weitere fungizide, herbizide und insektizide Wirkung geprüft. Keine der Verbindungen zeigte einen signifikanten Effekt.

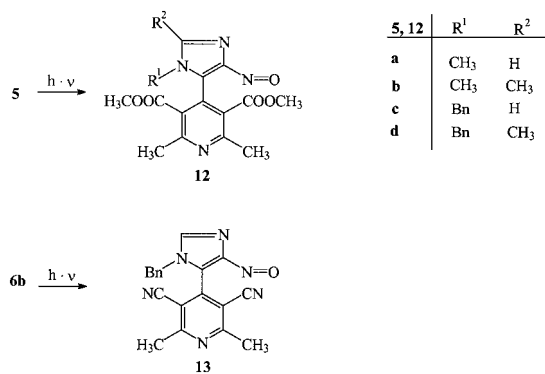
Tabelle 1: Halbstufenpotentiale der DHP

Substanz	E _{1/2} (V) vs GKE
Nifedipin	+1,15
5a	+1,08
5b	+1,11
5c	+1,14
5d	+1,15

Tabelle 2: Wachstumshemmung von *Staphylococcus aureus*

Substanz	Konz. (mol/l)	Hemmhof (cm)
5a	0,030	2
5b	0,028	1,6
5c	0,023	2,8
5d	0,030	1,8

Schema 5



3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Gerät (SPA-1, Fa. Bühler), nicht korrigiert. Elementaranalysen: C–H–N–O Elemental Analyzer 1106, Carlo Erba; die Ergebnisse lagen bei den verschiedenen Verbindungen innerhalb der üblichen analytischen Grenzen. FT-IR-Spektren: Philips PU 9800 FT-IR und ATI Mattson Genesis Series FT-IR. UV-Vis-Spektren: Philips PU 8730 UV/VIS-Spektrophotometer. MS: Finnigan-MAT 8430 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig); Elektronenstoß-Ionisation: Ionisierungsenergie: 70 eV. ¹H-NMR (400,13 MHz)-Spektren: Bruker AM 400 (NMR-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig); die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS}-Skala angegeben. HPLC: LiChro-graph[®] L-6200 Gradientenpumpe, LiChrograph[®] L-4500 Photodiodearraydetektor, LiChroCart[®] Auto-fix, PC 486 DX, LiChrograph[®] D-

6000-DAD-Manager Software, Nettoerhaltungszeit t_R . Säule: LiChroCart 125-4 LiChrospher 60 RP-18 (5 μ m) Eluent: MeCN/H₂O = 50 : 50, Fluß: 1.000 ml/min, isokratisch; Injektionsvolumen: 20 μ l; Detektion (UV): 250 nm. Voltammetrie (anodische Oxidation): Meßgeräte (Fa. Metrohm): Polarecord E 506, Polarographiestand E 505, Titriergefäß EA 875-5; Lösungen: 5×10^{-4} mol/l in 0,05 M-LiClO₄/MeCN. Arbeitselektrode: Rotierende Platinscheibenelektrode (RPE) E 628, Scheibendurchmesser: 4 mm, 1500 U/min.; Bezugslektrode: Gesättigte Kalomelektrode (GKE) EA 404; Hilfslektrode: Platindrahtelektrode EA 282/1; Meßmethode: Differenzpulsvoltammetrie (DPV), Pulsamplitude $\Delta E = +50$ mV; Auswertung: Graphische Ermittlung des Spitzenpotentials (E_p) und Berechnung des Halbstenpotentials ($E_{1/2}$) nach: $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$.

3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Dichlormethylverbindungen 3 (AAV 1)

Zu einer auf -70 °C gekühlten Lösung von 12,5 g (111,4 mmol) KOTBu in 100 ml trockenem THF und 50 ml trockenem DMF werden unter N₂ und ständigem Rühren eine Lösung von 20 mmol **2** und 3,1 g (26 mmol) CHCl₃ in 30 ml wasserfreiem DMF über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nun läßt man weitere 10 min bei dieser Temperatur rühren und bricht dann die Reaktion durch Zugabe eines Gemisches aus 8 ml AcOH und 30 ml MeOH ab. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegeben und mit 3×150 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Dann wird mit 2×100 ml H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen der Lösemittel wird zur Reinigung eine FC durchgeführt, bei der zunächst ein Gemisch gleicher Teile CHCl₃ und *n*-C₇H₁₆, später reines CHCl₃ als Lösemittel verwendet wird.

3.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Aldehyde 4 (AAV 2)

10 mmol **3** werden in 90 ml PhMe gelöst. Dann werden 10 ml H₂O und 4,08 g (24 mmol) AgNO₃ zugefügt und die Lösung für 2,5 h unter N₂ und Rückfluß erhitzt. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, wird der AgCl-Niederschlag durch Filtration abgetrennt und nochmals mit 100 ml CHCl₃ ausgekocht. Nun wird erneut filtriert und die vereinigten Filtrate am Rotationsverdampfer eingengt. Zur Reinigung wird eine FC durchgeführt, wobei zunächst ein 2 : 1 Gemisch aus CHCl₃ und *n*-C₇H₁₆, dann reines CHCl₃ und schließlich ein 10 : 1 Gemisch aus CHCl₃ und Me₂CO verwendet wird.

3.4. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 1,4-Dihydropyridine 5 und 6 (AAV 3)

10 mmol **4** werden in 30 ml AcOH gelöst, mit 2,90 g (25,0 mmol) 3-Aminocrotonsäuremethylester bzw. 2,05 g (25,0 mmol) 3-Aminocrotononitril versetzt und 2 h unter N₂ bei Raumtemperatur gerührt. Nun läßt man den Ansatz weitere 20 h bei 60 °C rühren. Die abgekühlte Lösung wird filtriert. Zur Erhöhung der Ausbeute wird das Filtrat mit H₂O verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

3.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyridine 7 (AAV 4)

3,5 mmol **5** werden in 250 ml Me₂CO gelöst. Bei Zimmertemperatur wird unter ständigem Rühren eine Lösung von 7,67 g (14 mmol) CAN in 15 ml H₂O über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Nun läßt man weitere 20 min bei Zimmertemperatur rühren, zieht das Me₂CO am Rotationsverdampfer ab, fügt 250 ml H₂O hinzu und extrahiert mit 3×200 ml CH₂Cl₂. Die CH₂Cl₂-Phasen werden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt.

3.6. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyridine 8 (AAV 5)

3,5 mmol **6** werden unter schwachem Erwärmen in 250 ml AcOH gelöst. Nun gibt man 1,03 g (3,5 mmol) K₂Cr₂O₇ hinzu und erhitzt die Lösung für 45 min unter Rückfluß. Die abgekühlte Lösung wird mit 300 ml H₂O versetzt und mit 3×200 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phasen werden zweimal mit 150 ml H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne eingengt.

3.7. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Lactame 9 (AAV 6)

5 mmol **7** werden in 90 ml Me₂CO gelöst und zusammen mit 9 ml AcOH, 9 ml H₂O und 3,2 g Fe-Pulver für 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 90 ml CH₂Cl₂ zugesetzt und der Ansatz filtriert. Das Filtrat wird mit 5%iger NaHCO₃-Lsg. gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne eingengt.

3.8. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Nitroso-Verbindungen 12 und 13 (AAV 7)

3 mmol **5** oder **6b** werden in einer ausreichenden Menge CH₂Cl₂ oder abs. EtOH gelöst und so lange unter Rühren dem diffusen Tageslicht ausgesetzt, bis mittels DC oder HPLC kein Edukt mehr nachweisbar ist. Die entstandene tiefgrüne Lösung wird zur Trockne eingengt.

3.9. 5-Dichlormethyl-1,2-dimethyl-4-nitroimidazol (3b)

Darstellung gemäß AAV 1 aus **2b** [10]. Braunes Öl. Ausbeute: 2,31 g (52%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,80 (s, 3 H, C-CH₃), 3,97 (s, 3 H, N-CH₃), 7,92 (s, 1 H, CH). IR (NaCl-Fenster): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1518, 1329 (NO₂), 1469 (C=C, C=N). MS (EI): m/z (%) = 223 (16) [M]⁺, 73 (100). C₆H₇Cl₂N₃O₂ (224,1)

3.10. 1-Benzyl-5-dichlormethyl-2-methyl-4-nitroimidazol (3d)

Darstellung gemäß AAV 1 aus **2d** [10]. Braunes Öl. Ausbeute: 3,02 g (50%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,20 (s, 3 H, CH₃), 5,65 (s, 2 H, CH₂), 7,06–7,08 (m, 2 H, 2', 6'-H), 7,34–7,39 (m, 3 H, 3', 4', 5'-H), 7,98 (s, 1 H, CH). IR (NaCl-Fenster): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1538, 1339 (NO₂), 1500 (C=C, C=N). MS (EI): m/z (%) = 265 (4) [M-Cl]⁺, 91 (100). C₁₂H₁₁Cl₂N₃O₂ (300,1)

3.11. 1,2-Dimethyl-4-nitroimidazol-5-carbaldehyd (4b)

Darstellung gemäß AAV 2 aus **3b**. Blaßgelbe Kristalle. Ausbeute: 1,02 g (60%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,52 (s, 3 H, C-CH₃), 3,94 (s, 3 H, N-CH₃), 10,46 (s, 1 H, CHO). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1675 (C=O), 1537, 1386 (NO₂), 1472 (C=C, C=N). MS (EI): m/z (%) = 169 (1) [M]⁺, 140 (100). C₆H₇N₃O₃ (169,1)

3.12. 1-Benzyl-2-methyl-4-nitroimidazol-5-carbaldehyd (4d)

Darstellung gemäß AAV 2 aus **3d**. Gelbbraunes Öl. Ausbeute: 1,47 g (60%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,48 (s, 3 H, CH₃), 5,64 (s, 2 H, CH₂), 7,05–7,07 (s, 2 H, 2', 6'-H), 7,33–7,35 (m, 3 H, 3', 4', 5'-H), 10,44 (s, 1 H, CHO). IR (NaCl-Fenster): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1674 (C=O), 1517, 1336 (NO₂), 1455 (C=C, C=N). MS (EI): m/z (%) = 245 (74) [M]⁺, 91 (100). C₁₂H₁₁N₃O₃ (245,2)

3.13. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(1-methyl-4-nitroimidazol-5-yl)-pyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (5a)

Darstellung gemäß AAV 3 aus **4a** [7]. Gelbe Kristalle, Schmp. 337 °C (EtOH). Ausbeute: 2,57 g (74%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,19 (s, 6 H, C-CH₃), 3,47 (s, 6 H, O-CH₃), 3,79 (s, 3 H, N-CH₃), 5,44 (s, 1 H, 4-H), 7,64 (s, 1 H, 2'-H), 9,01 (s, 1 H, N-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1703 (C=O), 1649 (C=C, C=N), 1493, 1340 (NO₂). MS (EI): m/z (%) = 350 (20) [M]⁺, 333 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 232 nm (4,27), 315 (3,87). HPLC: t_R = 0,53 min. C₁₅H₁₈N₄O₆ (350,3)

3.14. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(1,2-dimethyl-4-nitroimidazol-5-yl)-pyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (5b)

Darstellung gemäß AAV 3 aus **4b**. Gelbe Kristalle, Schmp. 309 °C (EtOH). Ausbeute: 2,37 g (65%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,19 (s, 6 H, C-CH₃), 2,33 (s, 3 H, 2'-CH₃), 3,47 (s, 6 H, O-CH₃), 3,65 (s, 3 H, N-CH₃), 5,43 (s, 1 H, 4-H), 8,98 (s, 1 H, N-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1700 (C=O), 1650 (C=C, C=N), 1537, 1373 (NO₂). MS (EI): m/z (%) = 364 (19) [M]⁺, 224 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 240 nm (4,11), 326 (3,77). HPLC: t_R = 0,50 min. C₁₆H₂₀N₄O₆ (364,4)

3.15. 4-(1-Benzyl-4-nitroimidazol-5-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (5c)

Darstellung gemäß AAV 3 aus **4c** [7]. Gelbe Kristalle, Schmp. 263 °C (EtOH); 263 °C (EtOH) [12]. Ausbeute: 2,40 g (56%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,90 (s, 6 H, C-CH₃), 3,41 (s, 6 H, O-CH₃), 5,31 (s, 2 H, CH₂), 6,09 (s, 1 H, 4-H), 6,85 (d, J = 7,3 Hz, 2 H, 2'', 6''-H), 7,29–7,34 (m, 3 H, 3'', 4'', 5''-H), 7,56 (s, 1 H, 2'-H), 8,97 (s, 1 H, N-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1708 (C=O), 1650 (C=C, C=N), 1545, 1345 (NO₂). MS (EI): m/z (%) = 426 (10) [M]⁺, 409 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 240 nm (4,32), 311 (3,97). HPLC: t_R = 1,39 min. C₂₁H₂₂N₄O₆ (426,4)

3.16. 4-(1-Benzyl-2-methyl-4-nitroimidazol-5-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (5d)

Darstellung gemäß AAV 3 aus **4d**. Gelbe Kristalle, Schmp. 269 °C (EtOH). Ausbeute: 2,86 g (65%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,81 (s, 6 H, C-CH₃), 2,09 (s, 3 H, 2'-CH₃), 3,40 (s, 6 H, O-CH₃), 5,24 (s, 2 H, CH₂), 6,23 (s, 1 H, 4-H), 6,68 (d, J = 7,1 Hz, 2 H, 2'', 6''-H), 7,22–7,30 (m, 3 H, 3'', 4'', 5''-H), 8,94 (s, 1 H, N-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1708 (C=O), 1653 (C=C, C=N), 1544, 1340 (NO₂). MS (EI): m/z (%) = 440 (9) [M]⁺, 423 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 240 nm (4,22), 314 (3,98). HPLC: t_R = 1,18 min. C₂₂H₂₄N₄O₆ (440,5)

3.17. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(1-methyl-4-nitro-imidazol-5-yl)-pyridin-3,5-dicarbonitril (6a)

Darstellung gemäß AAV 3 aus **4a** [7]. Gelbe Kristalle, Schmp. 296 °C (EtOH). Ausbeute: 1,79 g (63%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,04 (s, 6 H, C-CH₃), 3,74 (s, 3 H, N-CH₃), 5,73 (s, 1 H, 4-H), 7,92 (s, 1 H, 2'-H), 9,20 (s, 1 H, N-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2200 (Nitril), 1665 (C=C, C=N), 1523, 1344 (NO₂). MS (EI): m/z (%) = 284 (23) [M]⁺, 158 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 240 nm (3,07), 307 (3,71). HPLC: t_s = 0,66 min. C₁₃H₁₂N₆O₂ (284,3)

3.18. 4-(1-Benzyl-4-nitro-imidazol-5-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbonitril (6b)

Darstellung gemäß AAV 3 aus **4c** [7]. Gelbe Kristalle, Schmp. 258 °C (EtOH). Ausbeute: 2,27 g (63%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,76 (s, 6 H, C-CH₃), 5,46 (s, 2 H, CH₂), 5,85 (s, 1 H, 4-H), 7,08 – 7,10 (m, 2 H, 2'', 6''-H), 7,31–7,39 (m, 3 H, 3'', 4'', 5''-H), 8,08 ((s, 1 H, 2'-H), 9,65 (s, 1 H, N-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2199 (Nitril), 1671 (C=C, C=N), 1507, 1349 (NO₂). MS (EI): m/z (%) = 360 (8) [M]⁺, 91 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 240 nm (3,79), 307 (3,78). HPLC: t_s = 1,41 min. C₁₉H₁₆N₆O₂ (360,4)

3.19. 2,6-Dimethyl-4-(1-methyl-4-nitro-imidazol-5-yl)-pyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (7a)

Darstellung gemäß AAV 4 aus **5a**. Farblose Kristalle, Schmp. 179 °C (EtOH). Ausbeute: 1,10 g (90%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,63 (s, 6 H, C-CH₃), 3,46 (s, 3 H, N-CH₃), 3,62 (s, 6 H, O-CH₃), 8,01 (s, 1 H, 2'-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1726 (C=O), 1561 (C=C, C=N), 1551, 1341 (NO₂). MS (EI): m/z (%) = 348 (6) [M]⁺, 302 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 239 nm (4,06), 285 (4,00). HPLC: t_s = 0,83 min. C₁₃H₁₆N₄O₆ (348,3)

3.20. 2,6-Dimethyl-4-(1,2-dimethyl-4-nitro-imidazol-5-yl)-pyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (7b)

Darstellung gemäß AAV 4 aus **5b**. Farblose Kristalle, Schmp. 205 °C (EtOH). Ausbeute: 1,14 g (90%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,44 (s, 3 H, 2'-CH₃), 2,61 (s, 6 H, C-CH₃), 3,34 (s, 3 H, N-CH₃), 3,63 (s, 6 H, O-CH₃). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1726 (C=O), 1561 (C=C, C=N), 1543, 1382 (NO₂). MS (EI): m/z (%) = 362 (11) [M]⁺, 316 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 239 nm (4,01), 285 (3,92). HPLC: t_s = 0,80 min. C₁₆H₁₈N₄O₆ (362,3)

3.21. 4-(1-Benzyl-4-nitro-imidazol-5-yl)-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (7c)

Darstellung gemäß AAV 4 aus **5c**. Farblose Kristalle, Schmp. 191 °C (EtOH). Ausbeute: 1,35 g (90%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,60 (s, 6 H, C-CH₃), 3,51 (s, 6 H, O-CH₃), 4,98 (s, 2 H, CH₂), 7,06–7,08 (m, 2 H, 2'', 6''-H), 7,30–7,32 (m, 3 H, 3'', 4'', 5''-H), 8,03 (s, 1 H, 2'-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1722 (C=O), 1561 (C=C, C=N), 1536, 1348 (NO₂). MS (EI): m/z (%) = 424 (9) [M]⁺, 378 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 239 nm (4,06), 286 (4,01). HPLC: t_s = 2,31 min. C₂₁H₂₀N₄O₆ (424,4)

3.22. 4-(1-Benzyl-2-methyl-4-nitro-imidazol-5-yl)-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (7d)

Darstellung gemäß AAV 4 aus **5d**. Farblose Kristalle, Schmp. 199 °C (EtOH). Ausbeute: 1,38 g (90%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,31 (s, 3 H, 2'-CH₃), 2,57 (s, 6 H, C-CH₃), 3,58 (s, 6 H, O-CH₃), 5,00 (s, 2 H, CH₂), 6,94 (d, J = 6,5 Hz, 2 H, 2'', 6''-H), 7,28–7,33 (m, 3 H, 3'', 4'', 5''-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1729 (C=O), 1561 (C=C, C=N). MS (EI): m/z (%) = 438 (9) [M]⁺, 392 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 239 nm (4,11), 288 (3,96). HPLC: t_s = 2,15 min. C₂₂H₂₂N₄O₆ (438,4)

3.23. 2,6-Dimethyl-4-(1-methyl-4-nitro-imidazol-5-yl)-pyridin-3,5-dicarbonitril (8a)

Darstellung gemäß AAV 5 aus **6a**. Farblose Kristalle, Schmp. 209 °C (EtOH). Ausbeute: 0,81 g (82%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,84 (s, 6 H, C-CH₃), 3,69 (s, 3 H, N-CH₃), 8,28 (s, 1 H, 2'-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2228 (Nitril), 1660 (C=C, C=N), 1564, 1351 (NO₂). MS (EI): m/z (%) = 282 (98) [M]⁺, 197 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 242 nm (4,20), 300 (3,92). HPLC: t_s = 1,34 min. C₁₃H₁₀N₆O₂ (282,3)

3.24. 4-(1-Benzyl-4-nitro-imidazol-5-yl)-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbonitril (8b)

Darstellung gemäß AAV 5 aus **6b**. Farblose Kristalle, Schmp. 303 °C (EtOH). Ausbeute: 1,03 g (82%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,74

(s, 6 H, C-CH₃), 5,34 (s, 2 H, CH₂), 6,98–7,00 (d, J = 7,2 Hz, 2 H, 2'', 6''-H), 7,21–7,30 (m, 3 H, 3'', 4'', 5''-H), 8,53 (s, 1 H, 2'-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2230 (Nitril), 1564 (C=C, C=N), 1540, 1351 (NO₂). MS (EI): m/z (%) = 358 (36) [M]⁺, 91 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 243 nm (4,17), 300 (3,87). HPLC: t_s = 1,71 min. C₁₉H₁₄N₆O₂ (358,4)

3.25. 4,5-Dihydro-1,6,8-trimethyl-5-oxo-imidazo[4,5-c][2,7]naphthyridin-9-carbonsäuremethylester (9a)

Darstellung gemäß AAV 6 aus **7a**. Gelbliche Kristalle, Schmp. 266 °C (EtOH). Ausbeute: 0,97 g (68%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,54 (s, 3 H, 8-CH₃), 2,93 (s, 3 H, 6-CH₃), 3,66 (s, 3 H, N-CH₃), 3,94 (s, 3 H, O-CH₃), 8,02 (s, 1 H, 2-H), 12,26 (s, 1 H, N-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1721 (C=O, Ester), 1670 (C=O, Lactam), 1567 (C=C, C=N). MS (EI): m/z (%) = 286 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 240 nm (4,24), 263 (4,00), 345 (4,10). HPLC: t_s = 0,23 min. Fluorimetrie: 2 mg **9a** werden in 100,00 ml MeOH gelöst. Von dieser Lösung werden 1,00 ml entnommen und erneut mit MeOH auf 100,00 ml verdünnt (Untersuchungslösung). Anregung: λ = 345 nm; Emission: λ = 489 nm. C₁₄H₁₄N₄O₃ (286,3)

3.26. 4,5-Dihydro-1,2,6,8-tetramethyl-5-oxo-imidazo[4,5-c][2,7]-naphthyridin-9-carbonsäuremethylester (9b)

Darstellung gemäß AAV 6 aus **7b**. Gelbe Kristalle, Schmp. 265 °C (EtOH). Ausbeute: 1,02 g (68%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,44 (s, 3 H, 2-CH₃), 2,50 (s, 3 H, 8-CH₃), 2,56 (s, 3 H, 6-CH₃), 3,48 (s, 3 H, N-CH₃), 3,92 (s, 3 H, O-CH₃), 12,17 (s, 1 H, N-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1714 (C=O, Ester), 1658 (C=O, Lactam), 1571 (C=C, C=N). MS (EI): m/z (%) = 300 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 241 nm (4,24), 264 (3,97), 351 (4,10). HPLC: t_s = 0,27 min. C₁₅H₁₆N₄O₃ (300,3)

3.27. 1-Benzyl-4,5-dihydro-6,8-dimethyl-5-oxo-imidazo[4,5-c][2,7]naphthyridin-9-carbonsäuremethylester (9c)

Darstellung gemäß AAV 6 aus **7c**. Gelbe Kristalle, Schmp. 262 °C (EtOH). Ausbeute: 1,18 g (65%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,57 (s, 3 H, 8-CH₃), 2,90 (s, 3 H, 6-CH₃), 3,97 (s, 3 H, O-CH₃), 5,20 (s, 2 H, CH₂), 6,89 – 6,91 (m, 2 H, 2'', 6''-H), 7,19–7,23 (m, 3 H, 3'', 4'', 5''-H), 8,24 (s, 1 H, 2-H), 12,39 (s, 1 H, N-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1714 (C=O, Ester), 1663 (C=O, Lactam), 1561 (C=C, C=N). MS (EI): m/z (%) = 362 (53) [M]⁺, 91 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 241 nm (4,32), 267 (4,01), 348 (4,07). HPLC: t_s = 0,80 min. C₂₀H₁₈N₄O₃ (362,4)

3.28. 1-Benzyl-4,5-dihydro-2,6,8-trimethyl-5-oxo-imidazo[4,5-c][2,7]naphthyridin-9-carbonsäuremethylester (9d)

Darstellung gemäß AAV 6 aus **7d**. Gelbe Kristalle, Schmp. 266 °C (EtOH). Ausbeute: 1,22 g (65%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,51 (s, 3 H, 2-CH₃), 2,55 (s, 3 H, 8-CH₃), 2,91 (s, 3 H, 6-CH₃), 3,89 (s, 3 H, O-CH₃), 5,20 (s, 2 H, CH₂), 6,71 – 6,73 (m, 2 H, 2'', 6''-H), 7,19–7,21 (m, 3 H, 3'', 4'', 5''-H), 12,31 (s, 1 H, N-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1714 (C=O, Ester), 1654 (C=O, Lactam), 1563 (C=C, C=N). MS (EI): m/z (%) = 376 (66) [M]⁺, 91 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 241 nm (4,32), 267 (4,01), 353 (4,12). HPLC: t_s = 0,94 min. C₂₁H₂₀N₄O₆ (376,4)

3.29. 4-(4-Amino-1-methyl-imidazol-5-yl)-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbonitril (10)

Darstellung gemäß AAV 6 aus **8a**. Orangefarbene Kristalle, Schmp. 232 °C (EtOH). Ausbeute: 0,66 g (75%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,50 (s, 6 H, C-CH₃), 3,48 (s, 3 H, N-CH₃), 5,09 (s, 2 H, NH₂), 7,56 (s, 1 H, 2'-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3424, 3230 (NH₂), 2225 (Nitril), 1563 (C=C, C=N). MS (EI): m/z (%) = 252 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 243 nm (4,29), 284 (3,80), 402 (3,74). HPLC: t_s = 0,54 min. C₁₃H₁₂N₆ (252,3)

3.30. 5-Amino-1,6,8-trimethyl-imidazo[4,5-c][2,7]naphthyridin-9-carbonitril (11)

282 mg (1 mmol) **8a** werden zusammen mit 6 g Na₂S₂O₄ in 50 ml H₂O 2 h unter Rückfluß erhitzt. **11** fällt beim Abkühlen der wäßrigen Lösung aus. Gelbe Kristalle, Schmp. >340 °C (EtOH). Ausbeute: 0,05 g (20%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,76 (s, 3 H, 6-CH₃), 3,06 (s, 3 H, 8-CH₃), 4,19 (s, 3 H, N-CH₃), 6,64 (s, 2 H, NH₂), 8,24 (s, 1 H, 2'-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3492, 3297 (NH₂), 2209 (Nitril), 1580, 1553 (C=C, C=N). MS (EI): m/z (%) = 252 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 242 nm (4,36), 282 (4,27), 360 (3,89). HPLC: t_s = 0,60 min. C₁₃H₁₂N₆ (252,3)

3.31. 2,6-Dimethyl-4-(1-methyl-4-nitroso-imidazol-5-yl)-pyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (12a)

Darstellung gemäß AAV 7 aus **5a**. Grüne Kristalle, Schmp. 181 °C (EtOH). Ausbeute: 0,87 g (90%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,67 (s, 6 H, C-CH₃), 3,34 (s, 3 H, N-CH₃), 3,56 (s, 6 H, O-CH₃), 8,05 (s, 1 H, 2'-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1726 (C=O), 1561 (C=C, C=N), 1511 (NO). MS (EI): m/z (%) = 332 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 240 nm (3,99), 315 (3,94). HPLC: t_s = 0,64 min. C₁₅H₁₆N₄O₅ (332,3)

3.32. 2,6-Dimethyl-4-(1,2-dimethyl-4-nitroso-imidazol-5-yl)-pyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (12b)

Darstellung gemäß AAV 7 aus **5b**. Grüne Kristalle, Schmp. 143 °C (EtOH). Ausbeute: 0,93 g (90%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,50 (s, 3 H, 2'-CH₃), 2,66 (s, 6 H, 2-CH₃), 3,47 (s, 3 H, N-CH₃), 3,57 (s, 6 H, O-CH₃). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1729 (C=O), 1558 (C=C, C=N). MS (EI): m/z (%) = 346 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 268 nm (3,87), 324 (4,00). HPLC: t_s = 0,57 min. C₁₆H₁₈N₄O₅ (346,3)

3.33. 4-(1-Benzyl-4-nitroso-imidazol-5-yl)-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-di-carbonsäure dimethylester (12c)

Darstellung gemäß AAV 7 aus **5c**. Grüne Kristalle, Schmp. 176 °C (EtOH). Ausbeute: 1,10 g (90%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,66 (s, 6 H, C-CH₃), 3,45 (s, 6 H, O-CH₃), 5,10 (s, 2 H, CH₂), 7,22-7,24 (m, 2 H, 2'', 6''-H), 7,33-7,35 (m, 3 H, 3'', 4'', 5''-H), 8,05 (s, 1 H, 2'-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1722 (C=O), 1560 (C=C, C=N), 1501 (NO). MS (EI): m/z (%) = 408 (44) [M]⁺, 91 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 240 nm (4,07), 317 (4,03), 731 (1,68). HPLC: t_s = 1,83 min. C₂₁H₂₀N₄O₅ (408,4)

3.34. 4-(1-Benzyl-2-methyl-4-nitroso-imidazol-5-yl)-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (12d)

Darstellung gemäß AAV 7 aus **5d**. Grüne Kristalle, Schmp. 176 °C (EtOH). Ausbeute: 1,14 g (90%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,22 (s, 3 H, 2'-CH₃), 2,64 (s, 6 H, C-CH₃), 3,55 (s, 6 H, OCH₃), 5,16 (s, 2 H, CH₂), 7,16 (d, J = 6,6 Hz, 2 H, 2'', 6''-H), 7,31-7,36 (m, 3 H, 3'', 4'', 5''-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1723 (C=O), 1560 (C=C, C=N), 1500 (NO). MS (EI): m/z (%) = 422 (50) [M]⁺, 91 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 240 nm (4,04), 328 (4,04). HPLC: t_s = 1,68 min. C₂₂H₂₂N₄O₅ (422,4)

3.35. 4-(1-Benzyl-4-nitroso-imidazol-5-yl)-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbonitril (13)

Darstellung gemäß AAV 7 aus **6b**. Grüne Kristalle, Schmp. 237 °C (EtOH). Ausbeute: 0,92 g (90%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,79 (s, 6 H, C-CH₃), 5,45 (s, 2 H, CH₂), 7,08-7,10 (m, 2 H, 2'', 6''H), 7,25-7,31 (m, 3 H, 3'', 4'', 5''-H), 8,52 (s, 1 H, 2'-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2232 (Nitril), 1564 (C=C, C=N), 1468 (NO). MS (EI): m/z (%) = 342 (13) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 243 nm (4,17), 309 (3,96). HPLC: t_s = 2,79 min. C₁₉H₁₄N₆O (342,4)

Die Autoren danken der Firma Bayer AG für die Durchführung der Wirksamkeitsprüfungen im Bereich Pflanzenschutz.

¹ 2. Mitteilung [1]

² Aus der Dissertation von S. Klanck, TU Braunschweig, 1999

³ Unter Einwirkung von Osmium(VIII)oxid wird das Olefin in ein *cis*-Diol überführt, das mit Natriummetaperiodat in einer Malaprade-Spaltung **4c** und Benzaldehyd liefert. Gleichzeitig wird gebildetes Osmium(VI) zu Osmium(VIII) reoxidiert.

⁴ Zum Mechanismus der intramolekularen photochemischen Redoxreaktion siehe [1].

Literatur

- Görlitzer, K.; Dobberkau, P.-M.; Jones, P. G.: *Pharmazie* **51**, 392 (1996)
- Mutschler, E.: *Arzneimittelwirkungen*, 7. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 723 (1996)
- Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K.: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 7. Aufl., S. 724, BI Wissenschaftsverlag Mannheim Leipzig Wien Zürich 1996
- Makosza, M.; Owczarczyk, Z.: *J. Org. Chem.* **54**, 5094 (1989)
- Ostrowski, S.: *Synlett*, 253 (1995)
- Makosza, M.: *Chem. Uns. Zeit* **30**, 123 (1996)
- Ostrowski, S.: *Pol. J. Chem.* **68**, 2237 (1994)
- Makosza, M.; Wojciechowski, K.: *Liebigs Ann. Chem.* 1805 (1997)
- Katritzky, A. R.: *The Structure, Reaction, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, Band 5, S. 386, Pergamon Press Oxford New York Toronto Sydney Paris Frankfurt 1984
- Cosar, P. C.; Crisan, C.; Horclois, R.; Jacob, R. M.; Robert, J.; Tchelitcheff, S.; Vaupre, R.: *Arzneim.-Forsch.* **16**, 23 (1966)
- Görlitzer, K.; Dobberkau, P.-M.: *Pharmazie* **51**, 386 (1996)
- Baraldi, P. G.; Garuti, L.; Leoni, P.; Cacciari, B.; Budriesi, R.; Chiarini, A.: *Drug Des. Discov.* **10**, 319 (1993); *C. A.* **120**, 289435z (1993)
- Hantzsch, A.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **215**, 1 (1882)
- Brückner, R.: *Reaktionsmechanismen*, S. 505, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1996
- Pfister, J. R.: *Synthesis* 689 (1990)
- Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M. J.: *J. Org. Chem.* **61**, 8094 (1996)
- Courts, A.; Petrow, V.: *J. Chem. Soc.*, 1 (1952)
- Ludvik, J.; Turecek, F.; Volke, J.: *J. Electroanal. Chem.* **188**, 105 (1985)
- Ludvik, J.; Volke, J.; Pragst, F.: *J. Electroanal. Chem.* **215**, 179 (1986)
- Ludvik, J.; Volke, J.; Klima, J.: *Electrochim. Acta* **32**, 1063 (1987)

Eingegangen am 16. Februar 1999

Angenommen am 15. April 1999

Univ. Prof. Dr. K. Görlitzer
Technische Universität
Carolo-Wilhelmina
Institut für Pharmazeutische Chemie
Beethovenstraße 55
38106 Braunschweig
Deutschland