

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Germany

Reaktionen von 4,5-Dihydro-4-oxo-1*H*-pyrido[3,2-*b*]indol-2-carbonsäureestern¹⁻³

K. GÖRLITZER und C. KRAMER

Herrn Prof. Dr. H. Möhrle, Düsseldorf, mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet

Die Titelverbindungen **5** wurden verseift und decarboxyliert, *N*- und *O*-alkyliert, die Estergruppe zum primären Alkohol reduziert und dieser zum Aldehyd oxydiert. In gleicher Weise wurden die *N*- und *O*-Methylierungsprodukte **9** und **10** derivatisiert. Aus den Aldehyden **18** und **19** wurden über die Aldoxime und Nitrile die Tetrazole **24** und **25** dargestellt. In der Hantzsch-Pyridin-Synthese reagierten die Aldehyde **18** und **19** mit β -Aminocrotonsäureestern zu Gemischen, aus denen neben den 1,4-Dihydropyridinen (DHP) **26** und **27** auch die Ylidene des Acetessigsäuremethylesters **31** und **32** sowie im Falle von **18** das Oxidationsprodukt eines 1,2-DHP **30** isoliert wurden. Durch chemische Dehydrierung der 1,4-DHP **26** und **27** wurden die Pyridine **28** und **29** erhalten. Bei der anodischen Oxidation von **26** und **27** mittels Differenzpulsvoltammetrie erfolgt nicht nur die einstufige zweielektronige Dehydrierung zu den korrespondierenden Pyridinen, sondern auch eine zweistufige einelektronige Oxidation der vinylogenen Hydrazinstruktur zu 1,2-Diiminiumsalzen.

Reactions of 4,5-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrido[3,2-*b*]indol-2-carboxylic acid esters

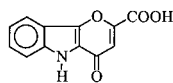
The title compounds **5** were saponificated and decarboxylated, *N*- and *O*-alkylated; the ester group was reduced to the primary alcohol and then oxidized to the aldehyde. In the same manner the *N*- and *O*-methylated products **9** and **10** were derivatized. The tetrazoles **24** and **25** were synthesized from the aldehydes **18** and **19** via the aldoximes and nitriles. The aldehydes **18** and **19** reacted with β -amino crotonic acid esters in the Hantzsch pyridine synthesis to mixtures, from which the 1,4-dihydropyridines (DHP) **26** and **27** as well as the ylidenes from methyl acetoacetate **31** and **32** and in the case of **18** the oxidation product **30** of a 1,2-DHP could be isolated. The pyridines **28** and **29** were obtained by chemical dehydrogenation of the 1,4-DHP **26** and **27**. By anodic oxidation of **26** and **27** by means of difference pulse voltammetry not only an one step two-electronic dehydrogenation yielding the corresponding pyridines took place, but also a two step one-electronic oxidation of the vinylogous hydrazine structure to diiminium salts occurred.

1. Einleitung

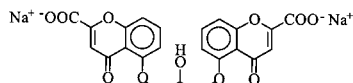
Die Pyrono[3,2-*b*]indol-2-carbonsäure **A** [1, 2] zeigt im passiven cutanen Anaphylaxie (PCA)-Test [3, 4] an Ratten eine ED₅₀ von 1,5 mg/kg und ist damit antiallergisch aktiver als die Standardsubstanz (Di)Natriumcromoglicat (DNCG) mit einer ED₅₀ von 2,5 mg/kg. Die wirksame Konzentration der Nachfolgesubstanz Nedocromil liegt um eine Zehnerpotenz niedriger als bei DNCG [5]. Nedocromil enthält als Strukturelemente neben einer 4-Pyron-2-carbonsäure eine 4-Pyridon-2-carbonsäure. Derivate mit anellierte *N*-unsubstituierte 4-Pyridon-2-carbonsäuren erwiesen sich im PCA-Test ebenfalls als antiallergisch stärker wirksam [6–8]. Aber auch anellierte Pyridin-2-carbonsäuren [9] wie Minocromil [10] sind zur Prophylaxe bei allergischem Asthma geeignet (Formeln).

In Fortführung früherer Arbeiten [2] sind deshalb Pyrido[3,2-*b*]indol-2-carbonsäuren von Interesse. Dies gilt auch für Verbindungen, die anstelle einer 2-Carboxylfunktion in 2-Position einen (1*H*-Tetrazoly)-Substituenten besitzen [11].

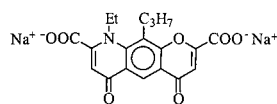
Eine Hypothese zur Entwicklung von bronchospezifischen Calciumantagonisten basiert auf der Kombination von



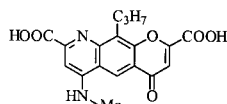
A



DNCG



Nedocromil



Minocromil

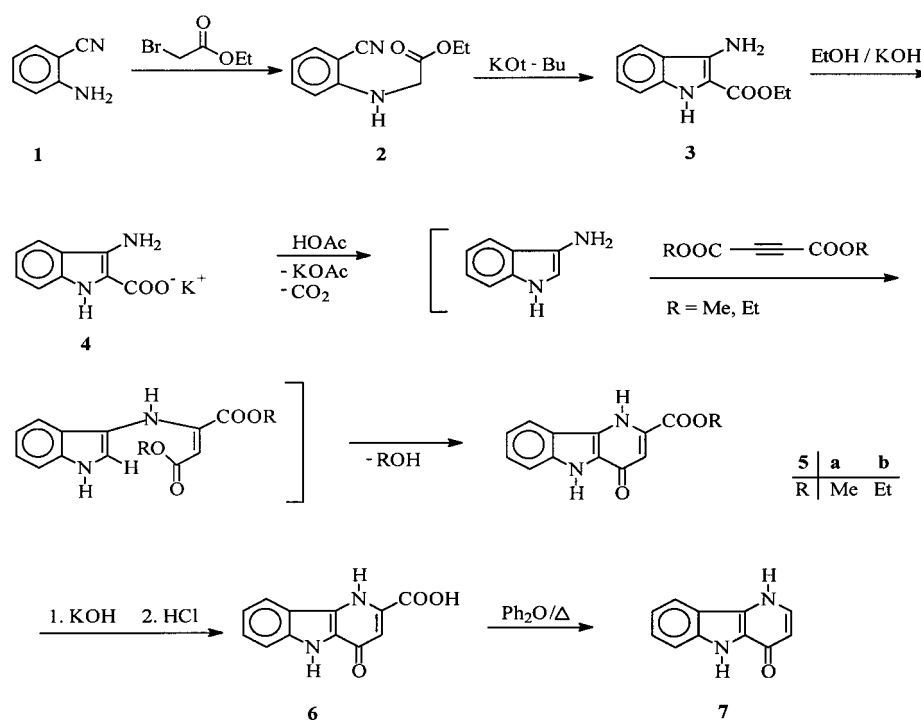
Strukturelementen des Antiallergicums Nedocromil und des Calciumkanalblockers Nifedipin. Für das 1,4-Dihydropyridin (DHP) Nifedipin sind nicht nur die Indikationen als Vasodilatator [12], zur Behandlung von Angina pectoris, des Bluthochdrucks [13] und der Cerebralsklerose [14] bekannt. Darüber hinaus konnte in Fällen von Bronchialasthma mit reversibler Kontraktion der glatten Atemwegmuskulatur eine ausgeprägte bronchienerweiternde Wirkung festgestellt werden [15, 16]. Als mögliche Leitstruktur kommt deshalb ein Pyrido[3,2-*b*]indol mit einem DHP-Substituenten infrage.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Synthese von Pyrido[3,2-*b*]indol-2-carbonsäuren

Der als Edukt für weitere Transformationen benötigte Pyrido[3,2-*b*]indol-2-carbonsäureethylester **5b** ist in der Literatur beschrieben. Zur Darstellung wurde 2-Aminobenzonitril (**1**) durch Umsetzung mit Bromessigsäureethylester in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat zu **2** *N*-alkyliert. Thorpe-Cyclisierung von **2** mit Kaliumtertiärbutilat in Tetrahydrofuran (THF) lieferte den 3-Aminoindol-2-carbonsäureethylester (**3**) [17]. Durch Erhitzen mit ethanolischer Kalilauge wurde das Kaliumsalz **4** erhalten. **4** ergab bei der Umsetzung mit Acetylcyclohexancarbonsäurediethylester in Eisessig nach Decarboxylierung zum 3-Aminoindol, nucleophiler Addition des Amins an die aktivierte Dreifachbindung und intramolekulare Cyclisierung unter Ethanol-Eliminierung den Tricyclus **5b** [18]. Mit Acetylcyclohexancarbonsäurediethylester wurde der Pyrido[3,2-*b*]indol-2-carbonsäuremethylester **5a** erhalten. Durch alkalische Verseifung der Ester **5** wurde die Pyrido[3,2-*b*]indol-2-carbonsäure **6** gewonnen.

Schema 1



Pyrono[3,2-*b*]indol-2-carbonsäuren ließen sich durch Erhitzen in Chinolin unter Zusatz von Kupferpulver decarboxylieren [2]. Entsprechende Versuche mit der Pyridon-2-carbonsäure **6** verliefen ebenso erfolglos wie das Erhitzen über den Schmelzpunkt oder in Lösemitteln wie Eisessig, Toluol oder Xylol. Wurde **6** jedoch 18 h rückfließend in Diphenylether erhitzt, ließ sich das unsubstituierte Pyridon **7** in mäßiger Ausbeute isolieren (Schema 1)

Die Verbindungen **5** und **6** zeigen im IR-Spektrum zwei separierte Carbonylbanden. Der Ester absorbiert bei 1730 cm^{-1} , die Carbonsäure bei 1710 cm^{-1} , während die Pyridonbande bei 1650 cm^{-1} erscheint. **7** zeigt nur noch diese für vinyloge Carbonsäureamide typische Valenzschwingung bei 1645 cm^{-1} . Dadurch wird das Vorliegen der tautomeren 4-Hydroxypyridin-Form ausgeschlossen. Durch den Elektronenzug der 2-Acyl-Gruppe tritt 3-H im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **5** und **6** als Singulett bei $\delta = 7,0$ auf. Das Fehlen der Carbonsäure-Funktion bewirkt bei **7**, dass das Dublett von 3-H zu höherem Feld verschoben bei $\delta = 6,4$ registriert wird, während das Dublett von 2-H bei $\delta = 7,8$ in Resonanz tritt.

2.2. *N*- und *O*-Alkylierung von Pyrido[3,2-*b*]indolen

Nach Deprotonierung von **5a** mit überschüssigem Natriumhydrid und Umsetzung mit zwei Äquivalenten Methyljodid in Dimethylformamid (DMF) wurde nach der Aufarbeitung ein Gemisch der *O*- und *N,O*-Alkylierungsprodukte **8** und **9** erhalten. Durch Zentrifugalschichtchromatographie (CLC) an Kieselgel wurde allerdings nur das in geringer Menge vorliegende Bismethylierungsprodukt **9** rein erhalten. Der Strukturbeweis für die erfolgte *O*-Methylierung wird durch das Fehlen der Pyridon-Carbonylbande im IR-Spektrum erbracht. Die Zusammensetzung des Gemisches ergibt sich aus der Intensität des $^1\text{H-NMR}$ -Signals für das Indol-NH bei $\delta = 11,4$. Wurde die Reaktion jedoch mit 4 Äquivalenten Methyljodid durchgeführt und das erhaltene Produktgemisch durch

CLC getrennt, so wurden die *N,O*- und *N,N*-Bismethylderivate **9** und **10** zu etwa gleichen Anteilen isoliert. Im IR-Spektrum von **10** werden zwei Carbonylbanden registriert. Eine Unterscheidung und Zuordnung der *N*- und *O*-Methylgruppen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist praktisch unmöglich. Das 3-H-Singulett des 4-Methoxypyridins **9** ($\delta = 7,1$) ist jedoch gegenüber dem des 1-Methylpyridons **10** ($\delta = 6,7$) deutlich tieffeldverschoben. Die UV-Vis-Spektren lassen eine weitere Unterscheidung zwischen **9** und **10** zu. Das längstwellige Maximum von **10** (413 nm) ist gegenüber dem von **9** (383 nm) deutlich bathochrom verschoben.

Wurde der 4-Pyridon-2-carbonsäuremethylester **5a** mit Natriumhydrid und Ethyljodid in DMF umgesetzt, so ließ sich aus dem Reaktionsansatz ein durch CLC nicht weiter auftrennbares Gemisch der 4-Ethoxypyridin-2-carbonsäureester **11a** und **11b** isolieren. Um definierte Produkte zu erhalten, wurde der Ethylester **5b** eingesetzt und aus dem erhaltenen Produktgemisch reines **11b** durch CLC gewonnen.

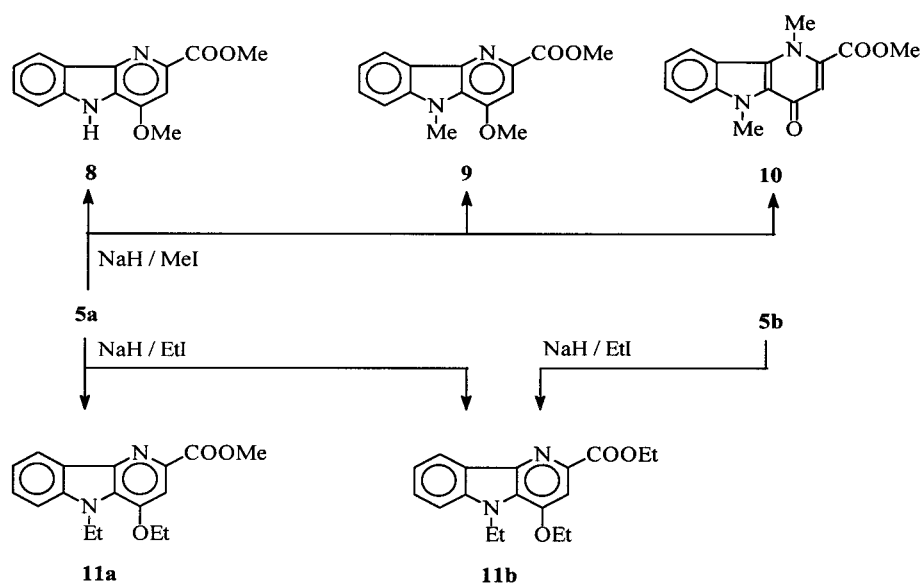
Während beim Pyridon-2-carbonsäuremethylester **5a** *N*- und *O*-Methylierung annähernd gleichberechtigt erfolgt, tritt beim Carbonsäureethylester **5b** bevorzugt *O*-Ethylierung auf, was auf eine sterische Hinderung schließen lässt (Schema 2).

Die durch *N*- bzw. *O*-Methylierung erhaltenen Pyrido[3,2-*b*]indol-2-carbonsäureester **9** und **10** lieferten nach alkalischer Verseifung und anschließendem Ansäuern die Carbonsäuren **14** und **15**.

2.3. Darstellung und Reaktionen von Pyrido[3,2-*b*]indol-2-carbaldehyden

Pyrido[3,2-*b*]indole mit einem 1,4-DHP-Substituenten in 2-Stellung sollten durch Hantzsch-Synthese [19] aus den 2-Carbaldehyden zugänglich sein. Diese wiederum sollten durch Reduktion der Ester zu Carbinolen und deren partielle Oxidation erhältlich sein.

Schema 2



Die Esterfunktion von **5a** ließ sich mit Natriumborhydrid in Methanol zum primären Alkohol **12** reduzieren. Wegen der schlechten Löslichkeit von **5a** musste zur Erzielung einer guten Ausbeute zu der Verreibung von **5a** mit überschüssigem Natriumborhydrid Methanol zugetropft werden. Im IR-Spektrum von **12** bleibt die Pyridonbande bei 1650 cm^{-1} erhalten, das 3-H erfährt wie bei **7** eine diamagnetische Verschiebung um $0,6\text{ ppm}$. Aus dem Carbinol **12** konnte durch Erhitzen mit aktiviertem Braunstein in Toluol der Aldehyd **13** zwar dargestellt werden, doch die Ausbeute war äusserst gering. Das Gelingen der Reaktion wird durch das Auftreten von zwei Carbonylvalenzschwingungen im IR-Spektrum sowie die Tieffeldverschiebung des 3-H zu $\delta = 7,1$ und die Resonanz des Aldehyd-Protons bei $\delta = 10,2$ im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum belegt (Schema 3).

Da die schlechte Löslichkeit von **5a** in Methanol, aber insbesondere die von **12** in Toluol möglicherweise für die unbefriedigenden Ausbeuten verantwortlich waren, wurde für die weiteren Untersuchungen auf die methylierten Derivate zurückgegriffen.

Erwartungsgemäß ließ sich der Pyridonester **10** mit Natriumborhydrid in 56%-Ausbeute zum Carbinol **17** reduzieren. Dagegen erforderte die Darstellung von **16** aus dem Pyridinester **9** eine wesentlich längere Reaktionszeit und führte nur zu einer Ausbeute von 29%. Bei **10** lässt sich eine mesomere Grenzstruktur mit positiver Ladung am Pyridon-Stickstoff formulieren, die zu einer Anziehung der Boranat-Ionen führt und die schnelle Reduktion der benachbarten Esterfunktion erklärt. Für das 4-Methoxypyridin in **9** resultiert dagegen eine mesomere Form mit negativer Ladung am Stickstoff, was eine elektrostatische Abstoßung der Boranat-Ionen zur Folge hat.

Die Carbinole **16** und **17** reagierten mit aktiviertem Braunstein [20] in siedendem Toluol zu den Carbaldehyden **18** und **19**. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des *N*-Methylpyridons **19**

tritt, verglichen mit dem unsubstituierten Pyridon **13**, das 3-H um $0,1\text{ ppm}$ diamagnetisch und das Aldehyd-Proton um $0,1\text{ ppm}$ paramagnetisch verschoben auf. Dies dürfte auf Wechselwirkungen mit dem Lösemittel Hexadeuterdimethylsulfoxid ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) zurückzuführen sein, das nur mit den NH-Gruppen von **13** intermolekulare H-Brückenbindungen ausbilden kann. Dem gegenüber werden das 3-H und das Aldehydproton beim Pyridin-Derivat **18** um ca. $0,3\text{ ppm}$ bei tieferem Feld registriert.

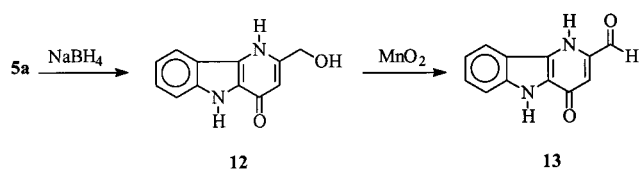
Aus den Aldehyden **18** und **19** wurden durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Ethanol unter Zusatz katalytischer Mengen konz. Salzsäure die Oxime **20** und **21** dargestellt, die nach den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren als Gemisch der geometrischen Isomere vorliegen. Bei Aldoximen beträgt die Differenz der chemischen Verschiebungen von Aldimin- und Hydroxyl-Proton bei *E*-Isomeren ca. 3 ppm und bei *Z*-Isomeren ca. 4 ppm [21]. Das *E/Z*-Konfigurationsverhältnis wurde nach Integration der Signale für die Oxime **20** mit $72:28$ und **21** mit $67:33$ ermittelt.

Oxime lassen sich mit Trifluoracetylimidazol (TFAI) zu Nitrilen dehydratisieren [22]. Aus den Oximen **20** und **21** wurden mit dieser Methode in guten Ausbeuten die Nitrile **22** und **23** erhalten. Die erfolgreich verlaufene Reaktion wird durch das Auftreten der Nitril-Bande im IR-Spektrum bei ca. 2240 cm^{-1} bewiesen.

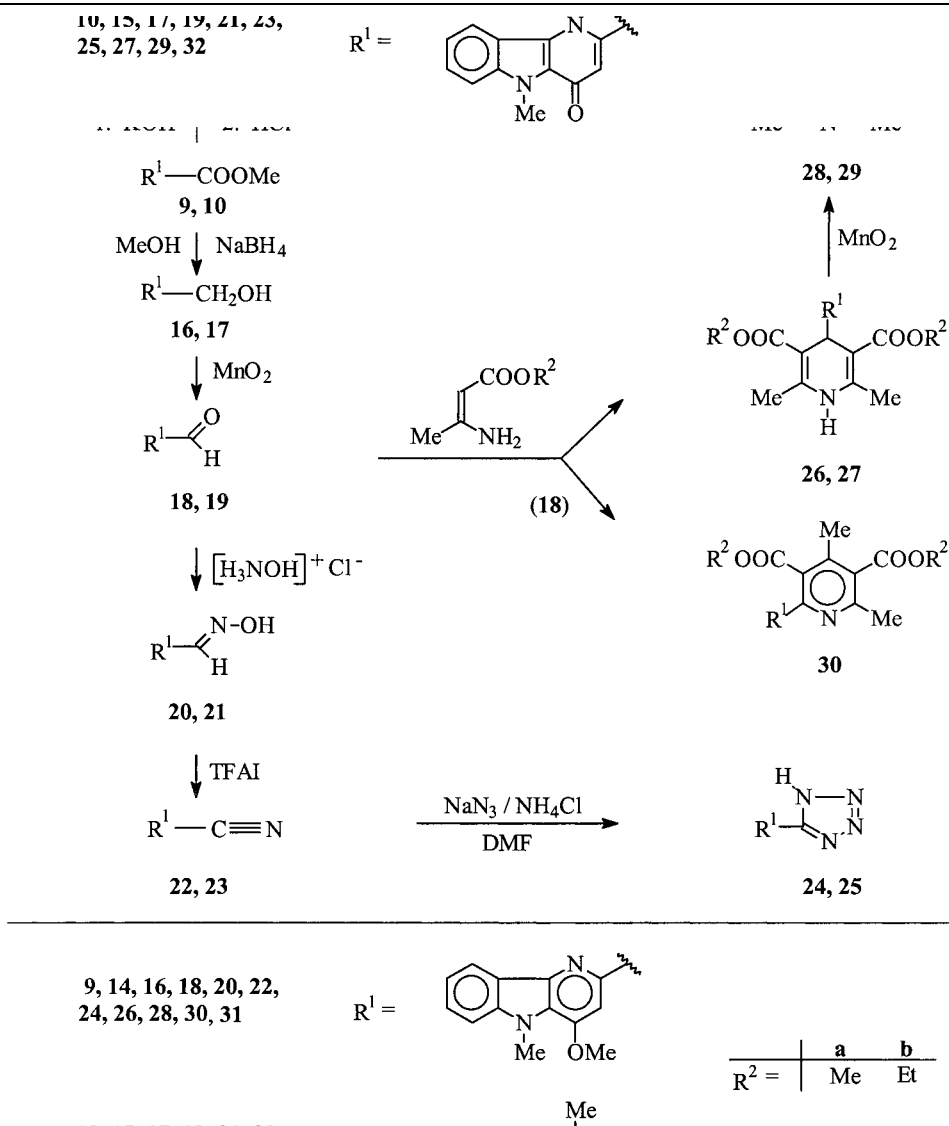
Die Nitrile **22** und **23** wurden mit Natriumazid /Ammoniumchlorid umgesetzt [23]. Durch Addition von Stickstoffwasserstoffsäure an die Nitril-Funktion wurden die 1*H*-Tetrazole [24] **24** und **25** erhalten. Im Massenspektrometer erfolgt in Umkehrung der Synthese der Tetrazole die Abspaltung von Stickstoffwasserstoffsäure $[\text{M}^{++}-43]$ (Schema 4).

Die Umsetzung der Carbaldehyde **18** und **19** mit β -Aminocrotonsäureestern in der Hantzsch-Synthese erforderte eine Optimierung der Reaktionsbedingungen, um die erwarteten 1,4-DHP wenigstens in geringer Ausbeute zu erhalten. Dazu musste mit dem Enaminoester im zehnfachen Überschuss 7 d in Eisessig erhitzt werden. Bei der Reaktion des Pyridinaldehyds **18** mit dem β -Aminocrotonsäuremethylester ließen sich aus dem komplexen Produktgemisch insgesamt drei Stoffe isolieren. Als lipophilste Komponente konnte der durch Hydrolyse des (1:1)-Kondensationsproduktes gebildete Acrylsäureester **31** durch

Schema 3



Schema 4



CLC abgetrennt werden. **31** liegt als Gemisch der *E/Z*-Isomere vor. Als Grundlage für die Zuordnung der Konfiguration der C=C-Doppelbindung diente die chemische Verschiebung des Protons an C-3 des Acrylsäureesters im ¹H-NMR-Spektrum, die durch Inkrementrechnung [25] bestimmt wurde. Dabei überwiegt das *E*-Isomer mit 78% (Schema 5).

Aus der zweiten Fraktion bei der CLC fiel das gesuchte 1,4-DHP **26a** an. Als Strukturbeweis für die symmetrische Verbindung treten sowohl die Methyl-Gruppen mit einer Intensität von jeweils 6 Protonen als auch 4-H und 1-NH als Singulets auf, wobei letzteres mit Deuteriumoxid austauscht. Aus der Mutterlauge der zweiten Fraktion konnte als drittes Produkt eine Substanz isoliert werden, die durch Oxidation eines unsymmetrischen DHP entstanden sein muss. Die Bildung von 1,2-DHP ist auf unabhängigem Wege nachgewiesen worden [26, 27]. Die 1,2-DHP sind oxidationsempfindlicher als die 1,4-DHP [28]. Im ¹H-NMR-Spektrum traten vier Signale für Methylgruppen mit einer Intensität von drei Protonen auf. Resonanzen für ein Methin- und ein NH-Signal fehlen. Der Molpeak im

Massenspektrum sichert schließlich die Pyridin-Struktur **30** (Schema 4).

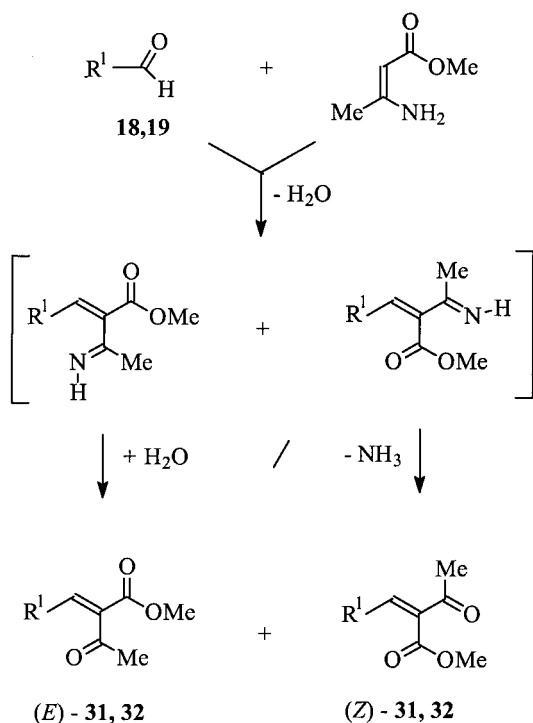
Bei der Hantzsch-Synthese des Aldehyds **19** mit β -Aminocrotonsäuremethylester wurde bei der CLC-Trennung als erste Fraktion das *E/Z*-Gemisch der Crotonsäureester **32** erhalten (Schema 5).

Das IR-Spektrum von **32** zeigt im Carbonylbereich drei getrennte scharfe Signale. Bei 1730 cm⁻¹ absorbiert der Ester, bei 1700 cm⁻¹ die Acetylgruppe und bei 1635 cm⁻¹ das Pyridon. Nach dem ¹H-NMR-Spektrum beträgt der *E*-Anteil von **32** 76%. Im Gegensatz zu den Singulets von 3-H und 3'-H bei **31** treten bei **32** das 3'-H und das Proton an C-3 des Acrylsäureesters als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 1 Hz in Resonanz.

Als zweite Fraktion fiel das 1,4-DHP **27a** an. Eine Unterscheidung der 1,4-DHP **26a** und **27a** ist durch die ¹H-NMR-Spektren möglich. Bei **27a** werden die Signale für 4-H und 3'-H bei höherem Feld registriert.

Relativ bessere Ausbeuten lieferte die Umsetzung der Aldehyde **18** und **19** mit β -Aminocrotonsäureethylester, die zu den 1,4-DHP **26b** und **27b** führte.

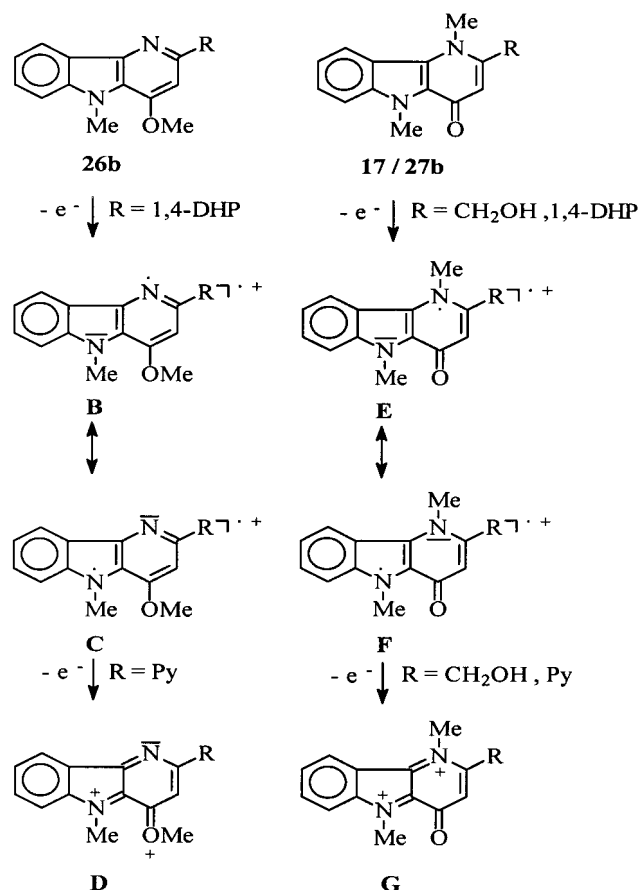
Schema 5



R¹: s. Schema 4

Die 1,4-DHP **26** und **27** konnten mittels aktiviertem Braunstein zu den korrespondierenden symmetrischen Pyridinen **28** und **29** dehydriert werden. Die Struktur wird durch das Fehlen von 1-NH und 4-H sowie der Tieffeldverschiebung der 2,6-Methylprotonen im ¹H-NMR-Spek-

Schema 6



Pharmazie **55** (2000) 4

trum und das Fehlen der NH-Valenzschwingung sowie der Absorption der Estercarbonylgruppen bei höherer Wellenzahl im IR-Spektrum bewiesen. Auch die Massenspektren zeigen neben den Molpeaks deutliche Fragmentierungsunterschiede, da nur bei den 1,4-DHP der Substituent R¹ abgespalten wird (Schema 4).

2.4. Elektrochemische Untersuchungen

Für Calciumkanalblocker vom Nifedipin-Typ wurde die einstufige zweielektronige Oxidation zu den korrespondierenden Pyridinen bewiesen und die Halbstufenpotentiale für das Redox-Paar 1,4-DHP/Py ermittelt [29–31]. Um vergleichende Aussagen über die Stabilität der synthetisierten 1,4-DHP treffen zu können, wurden durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode (RPE) die Halbstufenpotentiale $E_{1/2}$ gegen die gesättigte Kalomel-Elektrode (GKE) bestimmt. Als Verfahren wurde die Differenzpuls-Voltammetrie (DPV) gewählt. Die Untersuchungen wurden in Acetonitril-Lösungen durchgeführt, die als Leitsalz Lithiumperchlorat (0,05 molar) enthielten [32]. Aus den Spitzenpotentialen (E_p) der Glockenkurven mit der Pulsamplitude (ΔE) wurden die Halbstufenpotentiale nach: $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$ errechnet [33]. Für die Referenzsubstanz Nifedipin beträgt $E_{1/2} = 1,15$ V [30] (Tabelle).

Tabelle: Halbstufenpotentiale von 1,4-DHP und 17

Substanz	$E_{1/2}$ (V) vs GKE		
Nifedipin	1,15		
17	0,95		1,48
26b	1,03;	1,29;	1,82
27a	0,87;	1,41;	1,54
27b	0,93;	1,43;	1,68

Im Gegensatz zu Nifedipin weisen die 1,4-DHP **26** und **27** bei der voltammetrischen Bestimmung überraschenderweise jeweils drei Spitzenpotentiale auf. Dabei stellen der niedrigste und der höchste Wert jeweils einelektronige Übergänge dar, während das mittlere Potential einem zweielektronigen Prozess und damit dem Redox-System 1,4-DHP/Py zuzuordnen ist. Das zum Vergleich herangezogene 4-Pyridon **17** mit ähnlicher Elektronendichte wie **27** zeigt eine zweistufige jeweils einelektronige Oxidation. Chemisch lässt sich dieser Vorgang als Oxidation des vinylogenen Hydrazin-Derivates über ein semistabiles Radikalkation **E/F** zu einem Diiminium-Salz **G** erklären. Bei **26b** verläuft die elektrochemische Oxidation des heteroaromatischen Systems über das mesomeriestabilisierte Radikalkation **C/D** zum Dikation **G** (Schema 6).

Die bei **26** und **27** für das Redox-System 1,4-DHP/Py erhaltenen Potentiale liegen deutlich höher als bei Nifedipin. Für die Stabilitätszunahme dürfte der Einfluss der raumerfüllenden 4-Substituenten gegenüber dem Nitroaromaten verantwortlich sein. Die positiveren Werte von **27** gegenüber **26** stehen mit der Beobachtung in Einklang, dass sich die 1,4-DHP **27** chemisch wesentlich schwerer zu den Pyridinen **28** dehydrieren lassen, als die isomeren 1,4-DHP **26** zu den Pyridinen **28**.

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. IR-Spektren: PYE-Unicam SP 3-200 und SP-1100.

UV-Vis-Spektren: PYE-Unicam SP 8-200 und Sp 8-400 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: LiChroGraph® L-6200 Gradientenpumpe, LiChroGraph® L-3000 Photodiodenarraydetektor, LiChroGraph® D-6000-DAD-Manager Software, Nettoerhaltungszeit t_r. Säule: LiChroCart 125-4 LiChrospher 60 RP-select B (5 μm) Eluent: MeCN/H₂O = 50:50, Fluss: 1.000 ml/min., isokratisch; Injektionsvolumen: 20 μl; Detektion (UV): 250 nm. DC: Fertigplatten Polygram® (Macherey-Nagel) 40–80 mm Kieselgel G/UV₂₅₄, Schichtdicke 0,25 mm, Eluenten: CHCl₃/EtOAc (9:2); CHCl₃/EtOAc/AcOH (9:2:1); Petroläther 30–75 °C/Et₂O (1:1). Zentrifugalschichtchromatographie (CLC): Chromatotron® Modell 7924 T (Fa. Harrison Research, Palo Alto, California), Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig, Schichtdicke 4 mm. Voltammetrie (anodische Oxidation): Meßgeräte (Fa. Metrohm): Polarecord E 506, Polarographiestand E 505, Titriergefäß EA 875-1; 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; Hilfselektrode: Platindrahtelektrode EA 282/1; Messmethode: Differenzpulsvoltammetrie (DPV), Pulsamplitude ΔE = +100 mV; Auswertung: Graphische Ermittlung des Spitzenpotentials (E_p).

3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Carbonsäuren 6, 14 und 15 (AAV 1)

1 mmol Ester (**5a**, **9**, **10**) wird mit 40 ml EtOH 96% und 20 ml KOH 50% 30 min unter Rückfluss erhitzt. Die nach dem Abkühlen erhaltene klare Lösung wird mit 50 ml H₂O verdünnt und vorsichtig mit HCl 36% angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, mit 100–200 ml H₂O säurefrei gewaschen, getrocknet und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

3.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Methylierung des 4-Pyridons 5a (AAV 2)

0,73 g (3 mmol) **5a** werden mit 0,14 g (6 mmol) NaH vermischt. Man fügt unter Rühren 70 ml DMF hinzu, erwärmt auf 70 °C und pipettiert 0,85 g (6 mmol) MeI zum Reaktionsansatz. Nach 3 h Rühren bei 70 °C lässt man auf RT abkühlen und gießt die klare gelbe Lösung auf 300 ml Eiswasser. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Aus dem getrockneten Rohprodukt wird eine gesätt. Lösung in CHCl₃/EtOAc (9:2) hergestellt, die durch CLC an Kieselgel getrennt wird. Es werden 100 ml der gesätt. Lösung auf die rotierende, nicht vorbehandelte Platte aufgetragen. 1. Fraktion **9**, Eluent: Et₂O/Petroläther, Sdp. 30–75 °C (1:1). 2. Fraktion **10**, Eluent: CHCl₃/EtOAc (9:2). Die Fraktionen werden i. Vak. eingengt und umkristallisiert.

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

0,24 g (1 mmol) **5a**, 0,07 g (3 mmol) NaH und 40 ml DMF werden unter Rühren auf 60–70 °C erwärmt. Man fügt 0,47 g (3 mmol) EtI hinzu und rührt 5 h. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand mit 30 ml H₂O versetzt und mit 120 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, bis auf 15 ml eingengt und durch CLC an Kieselgel mit CHCl₃/EtOAc (9:2) als Eluent gereinigt. Die erhaltenen Fraktionen werden eingedampft und die Rohprodukte umkristallisiert.

3.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Carbinole 16 und 17 (AAV 4)

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

3.6. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Aldehyde 13, 18 und 19 (AAV 5)

1 mmol Carbinol (**12**, **16**, **17**) wird in der benötigten Menge Toluol unter Erwärmen gelöst. Man lässt auf 50 °C abkühlen, fügt aktivierten MnO₂ im Überschuss hinzu und erhitzt so lange unter Rückfluss am Wasserabscheider, bis sich dc kein Edukt mehr nachweisen lässt. Es wird heiß über eine Fritte G 3 abgesaugt und mehrmals mit insgesamt 500 ml heißem EtOAc gewaschen. Die vereinigten Lösungsmittel werden bis auf 50 ml i. Vak. eingengt und zur Beseitigung letzter Spuren an MnO₂ klar filtriert, i. Vak.

zur Trockne eingedampft und das Rohprodukt aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

3.7. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Aldoxime 20 und 21 (AAV 6)

1 mmol Carbaldehyd (**18**, **19**) und 2 mmol Hydroxylaminhydrochlorid werden unter Erwärmen in 80 ml EtOH 96% gelöst. Man fügt 0,05 ml HCl 36% zum Ansatz und rührt 1 d bei RT. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

3.8. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Nitrile 22 und 23 (AAV 7)

1 mmol Carbaldoxim (**20**, **21**) wird mit 80 ml THF und 5 mmol Trifluoracetylimidazol (TFAI) 5 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen, fügt 50 ml H₂O hinzu und extrahiert mit 100 ml CHCl₃. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft.

3.9. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Tetrazole 24 und 25 (AAV 8)

Unter Eiskühlung wird eine Suspension aus 1 mmol Carbonitril (**22**, **23**) und 50 ml DMF hergestellt. Dann werden 10 mmol NaN₃ und 10 mmol NH₄Cl hinzugefügt und der Reaktionsansatz 6 d unter Rühren auf 70 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml H₂O versetzt und mit HCl 10% angesäuert. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt, mit 20 ml kaltem H₂O gewaschen, getrocknet und umkristallisiert.

3.10. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur DHP-Synthese nach Hantzsch mit 18 (AAV 9)

0,24 g (1 mmol) **18** und 10 mmol des entsprechenden β-Aminocrotonsäureesters werden in 60 ml AcOH 7 d bei 50–60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand mit 60 ml H₂O versetzt und durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Man saugt ab, trocknet und reinigt durch fraktionierende Kristallisation.

3.11. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur DHP-Synthese nach Hantzsch mit 19 (AAV 10)

0,24 g (1 mmol) **19** und 10 mmol des entsprechenden β-Aminocrotonsäureesters werden in 80 ml AcOH gelöst und 7 d bei 65–75 °C unter dc Kontrolle gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. auf 5 ml eingengt, mit 20 ml Toluol versetzt und 12 h bei 4 °C aufbewahrt. Man saugt ab und kristallisiert um.

3.12. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyridine 28 und 29 (AAV 11)

0,5 mmol 1,4 DHP (**26**, **27**) werden in 100 ml Toluol gelöst, mit 4 mmol aktiviertem MnO₂ versetzt und 8 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wird in der Siedehitze über eine Fritte G 3 abgesaugt und der Rückstand mehrmals mit insgesamt 200 ml EtOAc gewaschen. Die vereinigten Lösungsmittel werden bis auf 40 ml i. Vak. abdestilliert, filtriert und zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

3.13. Kalium 3-Aminoindol-2-carboxylat (4) [18]

102 g (0,5 mol) **3** [17] werden in 400 ml EtOH 96% und 200 ml KOH 50% 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das nach dem Abkühlen auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit 300 ml kaltem EtOH 96% bis zur Farblosigkeit gewaschen und getrocknet. Fast farblose Kristalle, Ausbeute 85,7 g (80%). C₉H₇KN₂O₂ (214,3)

3.14. 4,5-Dihydro-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbonsäuremethylester (5a)

10,7 g (50 mmol) **4** werden mit einer Lösung von 8,5 g (60 mmol) Acetylcrotonsäuredimethylester in 100 ml AcOH versetzt. Die Suspension wird unter heftiger Gasentwicklung 4 h bei RT gerührt. Intermediär entsteht eine klare braune Lösung, aus der mit zunehmender Zeit das Reaktionsprodukt ausfällt. Man lässt über Nacht stehen, saugt das Rohprodukt ab, wäscht zuerst mit 100 ml AcOH und dann mit 200 ml Et₂O. Dunkelgelbe Kristalle, Schmp. 275 °C (THF). Ausbeute: 1,8 g (15%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4,02 (s, OCH₃), 7,03 (s, 3-H), 7,18 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7,44 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8,07 (d, J = 8 Hz, 9-H), 11,24 (s, 5-NH), 11,79 (s, br., 1-NH). IR (KBr): ν̄ (cm⁻¹) = 3310 (NH, Indol), 3260–3010 (NH, Pyridon), 1720 (C=O, Ester), 1650 (C=O, Pyridon), 1620 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 242 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 277 nm (3,76), 332 (3,87), 403 (3,87). C₁₃H₁₀N₂O₃ (242,2)

3.15. 4,5-Dihydro-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbonsäure (6)

Darstellung aus **5a** gemäß AAV 1. Gelbe Kristalle, Schmp. 360 °C, Zers. (AcOH). Ausbeute: 194 mg (85%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 6.98 (s, 3-H), 7.15 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.05 (d, J = 8 Hz, 9-H), 11.20 (s, 5-NH), 12.90 (s, br., 1-NH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3500–3200 (NH, Indol, Pyridon), 2800–2400 (OH, Säure), 1710 (C=O, Säure), 1650 (C=O, Pyridon), 1550 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 228 (30) [M]⁺, 57 (100). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 222 nm (3.75), 278 (3.11), 328 (3.15), 400 (3.11). C₁₂H₈N₂O₃ (228,2)

3.16. 4,5-Dihydro-1H-pyrido[3,2-b]indol-4-on (7)

0,23 g (1 mmol) **6** werden in 200 ml Ph₂O 18 h rückfließend erhitzt. Man filtriert heiß, versetzt die klare Lösung nach dem Abkühlen mit 100 ml Ligroin und saugt nach 1 d ab. Bräunliche Kristalle, Schmp. 290 °C, Zers. (Ligroin). Ausbeute 48 mg (26%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 6.40 (d, J = 9 Hz, 3-H), 7.09 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.31 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 6-H), 7.78 (d, J = 9 Hz, 2-H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 9-H), 11.18 (s, 5-NH), IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3420 (NH), 1645 (C=O, Pyridon), 1615, 1550 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 184 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 260 nm (3.70), 277 (3.69), 328 (3.74), 361 (3.55), 382 (3.69), 399 (3.66). C₁₁H₈N₂O (184,2)

3.17. 4-Methoxy-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbonsäuremethylester (8) und 9

0,24 g (1 mmol) **5a**, 50 mg (2 mmol) NaH und 60 ml DMF werden auf 60 °C erwärmt. Man fügt 0,65 ml (2 mmol) MeI hinzu und rührt den Reaktionsansatz 1 h bei 60–70 °C. Nach dem Erkalten auf RT gießt man unter ständigem Rühren auf 300 ml Eiswasser. Das Rohprodukt wird abgesaugt, getrocknet, in 30 ml CHCl₃/EtOAc (9:2) aufgenommen und durch CLC an Kieselgel getrennt. Durch Elution mit Petroläther 30–75 °C/Et₂O (1:1) erhält man als 1. Fraktion ein Gemisch aus **8** und **9** (nach ¹H-NMR 78:22), durch anschließende Elution mit CHCl₃/EtOAc (9:2) erhält man als 2. Fraktion reines **9**. **8**: ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.02 und 4.03 (s, s, 2-COOCH₃, 4-OCH₃), 7.25 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.27 (s, 3-H), 7.51 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.12 (d, J = 8 Hz, 9-H), 11.39 (s, 5-NH).

3.18. 4-Methoxy-5-methyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbonsäuremethylester (9)

Isolierung aus dem verdoppelten Ansatz nach AAV 2, 1. Fraktion. Gelbe Kristalle, Schmp. 160 °C (Ligroin). Ausbeute: 0,34 g (42%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.86 (s, 5-NCH₃), 3.96 und 4.00 (s, s, 2-COOCH₃, 4-OCH₃), 7.12 (s, 3-H), 7.29 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (C=O), 1620, 1590 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 270 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 283 nm (3.87), 317 (4.02), 383 (3.73). C₁₅H₁₄N₂O₃ (270,3)

3.19. 4,5-Dihydro-1,5-dimethyl-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbonsäuremethylester (10)

Isolierung nach 3.18., 2. Fraktion. Gelbe Kristalle, Schmp. 260 °C (EtOH). Ausbeute: 0,25 g (31%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.74 (s, 5-NCH₃), 3.98 und 3.99 (s, s, 2-COOCH₃, 1-NCH₃), 6.70 (s, 3-H), 7.22 t, J = 8 Hz, 8-H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.18 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1735 (C=O, Ester), 1645 (C=O, Pyridon). MS (EI): m/z (%) = 270 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 234 nm (4.41), 337 (3.91), 413 (3.81). C₁₅H₁₄N₂O₃ (270,3)

3.20. 4-Ethoxy-5-ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbonsäuremethylester (11a) und (11b)

0,24 g (1 mmol) **5a**, 4 mmol NaH, 60 ml DMF und 4 mmol EtI werden 8 h bei 75 °C gerührt. Man destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den öligen Rückstand in 20 ml CHCl₃ auf und reinigt ihn durch CLC an Kieselgel mit CHCl₃/EtOAc (9:2) als Eluent. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird aus Ligroin umkristallisiert. Gemisch aus **11a** und **11b** (nach ¹H-NMR 30:70). **11a**: ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.23 (t, J = 7 Hz, 5-NCH₂CH₃), 1.40 (t, J = 7 Hz, 4-OCH₂CH₃), 4.00 (s, 2-COOCH₃), 4.43 und 4.47 (q, J = 7 Hz; q, J = 7 Hz; OCH₂NCH₂), 7.10 (s, 3-H), 7.29 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.56 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 9-H).

3.21. 4-Ethoxy-5-ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbonsäureethylester (11b)

Darstellung aus **5b** [18], doppelter Ansatz nach AAV 3, 1. Fraktion. Gelbe Kristalle, Schmb. 54–55 °C (Ligroin). Ausbeute: 60 mg (19%) ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.23 (t, J = 7 Hz, 5-NCH₂CH₃), 1.40 (t, J =

7 Hz, 4-OCH₂CH₃, 2-COOCH₂CH₃), 4.48 (mc, 2-COOCH₂; 4-OCH₂, 5-NCH₂), 7.09 (s, 3-H), 7.29 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.13 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1720 (C=O), 1620, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 312 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 239 nm (4.24), 284 (3.99), 317 (4.14), 382 (3.83). C₁₈H₂₀N₂O₃ (312,4)

3.22. 2-Hydroxymethyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[3,2-b]indol-4-on (12)

0,24 g (1 mmol) **5a** wird mit 30 mmol NaBH₄ verrieben, in einen 500 ml Kolben überführt und unter Rühren tropfenweise mit 250 ml MeOH versetzt. Unter dc Kontrolle wird nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung solange NaBH₄ in Portionen von jeweils 1 mmol hinzugefügt, bis sich kein Edukt mehr nachweisen lässt (Reaktionszeit 7 d). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 300 ml H₂O versetzt und nach 2 d bei 8 °C abgesaugt, mit 100 ml kaltem H₂O gewaschen und getrocknet. Gelbe Nadeln, Schmp. 248 °C (MeOH). Ausbeute 135 mg (63%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.74 (d, J = 7 Hz, CH₂), 5.55 (t, J = 7 Hz, OH), 6.40 (s, 3-H), 7.08 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.30 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.46 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 9-H), 11.18 (s, 5-NH), 12.10 (s, br., 1-NH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3500–3100 (NH, Indol, Pyridon; OH), 1650 (C=O, Pyridon), 1620 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 214 (56) [M]⁺, 57 (100). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 218 (4.14), 260 (3.71), 310 (3.71), 326 (3.61), 359 (3.59), 374 (3.56). C₁₂H₁₀N₂O₂ (214,2)

3.23. 4,5-Dihydro-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbaldehyd (13)

Darstellung aus **12** nach AAV 5 mit 500 ml Toluol, Reaktionszeit 1 d. Hellbraune Kristalle, Schmb. 315–318 °C, Zers. (Toluol). Ausbeute 2 mg (1%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.13 (s, 3-H), 7.17 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.63 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 9-H), 10.21 (s, CHO), 11.58 (s, 5-NH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3500–3300 (NH, Indol, Pyridon), 1690 (C=O, Aldehyd), 1655 (C=O, Pyridon), 1620 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 212 (100) [M]⁺. HPLC (MeCN/H₂O, 1:1): t_R = 19,93 min. C₁₂H₈N₂O₂ (212,2)

3.24. 4-Methoxy-1,5-dimethyl-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbonsäure (14)

Darstellung aus **9** nach AAV 1. Hellgelbe Kristalle, Schmb. 218–220 °C (EtOH). Ausbeute 208 mg (81%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.91 (s, 5-NCH₃), 4.02 (s, 4-OCH₃), 7.10 (s, 3-H), 7.29 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3600–3300 (OH), 2900–2200 (OH), 1705 (C=O), 1625 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 256 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 284 (3.72), 317 (3.88), 383 (3.59). C₁₄H₁₂N₂O₃ (256,3)

3.25. 4,5-Dihydro-1,5-dimethyl-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbonsäure (15)

Darstellung aus **10** nach AAV 1. Gelbe Kristalle, Schmb. 295–298 °C (EtOH). Ausbeute 210 mg (82%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.83 (s, 5-NCH₃), 4.00 (s, 1-NCH₃), 6.65 (s, 3-H), 7.23 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3600–3300 (OH), 3000–2400 (OH), 1720 (C=O, Säure), 1630 (C=O, Pyridon, C=C). MS (EI): m/z (%) = 256 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 336 (3.62), 413 (3.50). C₁₄H₁₂N₂O₃ (256,3)

3.26. (4-Methoxy-5-methyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)methanol (16)

Darstellung aus **9** nach AAV 4, Reaktionszeit 1 d. Fast farblose Kristalle, Schmb. 116–117 °C (Ligroin). Ausbeute 210 mg (29%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.98 (s, 5-NCH₃), 4.07 (s, 4-OCH₃), 5.03 (d, J = 5 Hz, CH₂), 5.65 (t, J = 5 Hz, OH), 6.91 (s, 3-H), 7.21 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.49 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.63 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3600–3200 (OH), 1625, 1605, 1595 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 242 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 228 (4.32), 271 (3.89), 310 (3.98), 350 (3.43), 363 (3.42). C₁₄H₁₄N₂O₂ (242,3)

3.27. 2-Hydroxymethyl-1,5-dimethyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[3,2-b]indol-4-on (17)

Darstellung aus **10** nach AAV 4, Reaktionszeit 4 h. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 180 °C (EtOH). Ausbeute 407 mg (56%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.93 (s, 5-NCH₃), 4.02 (s, 1-NCH₃), 4.89 (d, J = 6 Hz, CH₂), 5.64 (t, J = 6 Hz, OH), 6.54 (s, 3-H), 7.15 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400–3000 (OH), 1640 (C=O). MS (EI): m/z (%)

= 242 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 230 (4.26), 289 (3.82), 319 (3.84), 330 (3.86), 382 (3.76).
C₁₄H₁₄N₂O₂ (242,3)

3.28. 4-Methoxy-5-methyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbaldehyd (18)

Darstellung aus **16** nach AAV 5 mit 200 ml Toluol, Reaktionszeit 5 h. Gelbe Kristalle, Schmp. 117–118 °C (Ligroin). Ausbeute 38 mg (16%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.04 (s, 5-NCH₃), 4.14 (s, 4-OCH₃), 7.31 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.34 (s, 3-H), 7.60 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 9-H), 10.57 (s, CHO). IR (KBr): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 1710 sh, 1690 (C=O), 1620, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 240 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 241 (4.31), 260 (3.75), 296 (3.74), 335 (3.72), 419 (3.77).
C₁₄H₁₂N₂O₂ (240,3)

3.29. 4,5-Dihydro-1,5-dimethyl-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbaldehyd (19)

Darstellung aus **17** nach AAV 5 mit 500 ml Toluol, Reaktionszeit 14 h. Rote Kristalle, Schmp. 226–227 °C (Ligroin). Ausbeute 55 mg (23%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.00 (s, 5-NCH₃), 4.03 (s, 1-NCH₃), 7.01 (s, 3-H), 7.23 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.51 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 9-H), 10.34 (s, CHO). IR (KBr): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 1705 (C=O, Aldehyd), 1640 (C=O, Pyridon), 1555 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 240 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 335 (3.67), 452 (3.60).
C₁₄H₁₂N₂O₂ (240,3)

3.30. 4-Methoxy-5-methyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbaldoxim (20)

Darstellung aus **18** nach AAV 6. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 170 °C (EtOH/H₂O). Ausbeute 174 mg (68%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.90 (s, 5-NCH₃), 4.00 und 4.02 (s, s, 4-OCH₃), 6.91 (s, 3-H, Z-Isomer), 7.06 (s, 3-H, E-Isomer), 7.25 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 6-H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.17 (s, CH = N, Z-Isomer), 8.91 (s, CH = N, E-Isomer), 11.77 (s, OH, Z-Isomer), 11.91 (s, OH, E-Isomer), E/Z = 72:28. IR (KBr): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 3200–2500 (OH), 1620, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 255 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 271 (4.01), 318 (4.02), 385 (3.82).
C₁₄H₁₃N₃O₂ (255,3)

3.31. 4,5-Dihydro-1,5-dimethyl-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbaldoxim (21)

Darstellung aus **19** nach AAV 6. Gelbe Kristalle, Schmp. 293 °C (EtOH). Ausbeute 220 mg (86%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.85 (s, 5-NCH₃, Z-Isomer), 3.96 (s, 5-NCH₃, E-Isomer), 3.99 (s, 1-NCH₃), 6.42 (s, 3-H, Z-Isomer), 6.62 (s, 3-H, E-Isomer), 7.21 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.65 und 7.70 (d, d, J = 8 Hz, 6-H), 8.05 (s, CH = N, Z-Isomer), 8.19 und 8.21 (d, d, J = 8 Hz, 9-H), 8.78 (s, CH = N, E-Isomer), 11.77 (s, OH, Z-Isomer), 11.95 (s, OH, E-Isomer), E/Z = 67:33. IR (KBr): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 3200–2500 (OH), 1620, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 255 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 290 (3.72), 332 (3.97), 389 (3.79), 406 (3.80).
C₁₄H₁₃N₃O₂ (255,3)

3.32. 4-Methoxy-5-methyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbonitril (22)

Darstellung aus **20** nach AAV 7. Gelbe Kristalle, Schmp. 153 °C (Ligroin). Ausbeute 147 mg (62%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.02 (s, 5-NCH₃), 4.11 (s, 4-OCH₃), 7.33 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.42 (s, 3-H), 7.63 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.15 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 2240 (CN), 1620, 1585 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 237 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 284 (3.99), 332 (4.07), 403 (3.91).
C₁₄H₁₁N₃O (237,3)

3.33. 4,5-Dihydro-1,5-dimethyl-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbonitril (23)

Darstellung aus **21** nach AAV 7. Dunkelgelbe Kristalle, Schmp. 296 °C (EtOH). Ausbeute 206 mg (87%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.01 (s, 5-NCH₃), 4.10 (s, 1-NCH₃), 7.14 (s, 3-H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.56 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 2220 (CN), 1650 (C=O), 1620 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 237 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 343 (3.77), 432 (3.68), 454 (3.66).
C₁₄H₁₁N₃O (237,3)

3.34. 4-Methoxy-5-methyl-2-(1H-tetrazol-5-yl)-5H-pyrido[3,2-b]indol (24)

Darstellung aus **22** nach AAV 8. Gelbe Kristalle, Schmp. 220 °C (Ligroin). Ausbeute 95 mg (34%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.60 (s, 5-NCH₃), 4.06 (s, 4-OCH₃), 7.14 (s, 3-H), 7.31 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.60 (t,

J = 8 Hz, 7-H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 2800–2400 (NH), 1620, 1580 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 280 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 277 (3.96), 319 (4.15), 379 (3.83), HPLC (MeCN/Phosphatpuffer pH 2.3 = 1:1): t_s = 1.94 min.
C₁₄H₁₂N₆O (280,3)

3.35. 4,5-Dihydro-1,5-dimethyl-2-(1H-tetrazol-5-yl)-1H-pyrido[3,2-b]indol-4-on (25)

Darstellung aus **23** nach AAV 8. Dunkelgelbe Kristalle, Schmp. 291 °C (EtOH). Ausbeute 109 mg (39%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.43 (s, 5-NCH₃), 4.07 (s, 1-NCH₃), 6.73 (s, 3-H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.52 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 9-H). IR (KBr): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 3200–2100 (NH), 1635 (C=O), 1615 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 280 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 294 (3.73), 339 (3.98), 415 (3.87), HPLC (MeCN/Phosphatpuffer pH 2.3 = 1:1): t_s = 0.34 min.
C₁₄H₁₂N₆O (280,3)

3.36. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-methoxy-5-methyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (26a)

Darstellung aus **18** mit β -Aminocrotonensäuremethylester nach AAV 9. Der ölige Rückstand wird in wenig CHCl₃ aufgenommen und durch CLC an Kieselgel mit CHCl₃/EtOAc (9:2) als Eluent getrennt. Die Fraktionen werden zur Trockne eingengt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. 1. Fraktion: **31**; 2. Fraktion: **26a**. Die Mutterlauge der 2. Fraktion wird eingengt und liefert durch fraktionierende Kristallisation **30**. Fast farblose Kristalle, Schmp. 250 °C (Ligroin). Ausbeute 26 mg (6%) **26a**. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.29 (s, 2-CH₃, 6-CH₃), 3.38 (s, 3-COOCH₃, 5-COOCH₃), 3.91 (s, 5'-NCH₃), 4.33 (s, 4'-OCH₃), 5.65 (s, 4-H), 6.70 (s, 3'-H), 7.19 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.52 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.05 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.98 (s, 1-NH). IR (KBr): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 3350 (NH), 1705, 1680 (C=O, Ester), 1650, 1620 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 435 (24) [M]⁺, 224 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 262 (4.27), 317 (4.19), 357 (4.22), HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_s = 6.80 min.
C₂₄H₂₅N₃O₅ (435,5)

3.37. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-methoxy-5-methyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (26b)

Darstellung aus **18** mit β -Aminocrotonensäuremethylester nach AAV 9. Fast farblose Kristalle, Schmp. 200 °C (Ligroin). Ausbeute 70 mg (15%) MS (EI): m/z (%) = 436 (40) [M]⁺, 252 (100). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_s = 7.40 min.
C₂₆H₂₉N₃O₅ (463,5)

3.38. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4,5-dihydro-1,5-dimethyl-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (27a)

Darstellung aus **19** mit β -Aminocrotonensäuremethylester nach AAV 10. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels zur Trockne wird der ölige Rückstand, wie bei 3.36, beschrieben, aufgearbeitet. 1. Fraktion: **32**; 2. Fraktion: **27a**. Gelbe Kristalle, Schmp. 324 °C (EtOH). Ausbeute 52 mg (12%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.29 (s, 2-CH₃, 6-CH₃), 3.39 (s, 3-COOCH₃, 5-COOCH₃), 3.94 (s, 5'-NCH₃), 4.33 (s, 1'-NCH₃), 5.54 (s, 4-H), 6.39 (s, 3'-H), 7.16 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.46 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.98 (s, 1-NH). IR (KBr): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 3080 (NH), 1710, 1675 (C=O, Ester), 1635 (C=O, Pyridon), 1630 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 435 (30) [M]⁺, 224 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 282 (4.03), 327 (4.04), 338 (4.08), 369 (3.97), 408 (3.81). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_s = 2.98 min.
C₂₄H₂₅N₃O₅ (435,5)

3.39. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4,5-dihydro-1,5-dimethyl-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (27b)

Darstellung aus **19** mit β -Aminocrotonensäureethylester nach AAV 10. Gelbe Kristalle, Schmp. 299 °C (EtOH). Ausbeute 116 mg (25%) MS (EI): m/z (%) = 463 (50) [M]⁺, 252 (100). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_s = 4.95 min.
C₂₆H₂₉N₃O₅ (463,5)

3.40. 2,6-Dimethyl-4-(4-methoxy-5-methyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (28a)

Darstellung aus **26a** nach AAV 11. Farblose Kristalle, Schmp. 192 °C (Ligroin). Ausbeute 4 mg (1%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.59 (s, 2-CH₃, 6-CH₃), 3.33 (s, 3-COOCH₃, 5-COOCH₃), 3.40 (s, 5'-NCH₃), 4.00 (s, 4'-OCH₃), 6.50 (s, 3'-H), 7.22 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 9'-H). IR (KBr): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 1735 (C=O), 1625 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 433 (100) [M]⁺. HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_s = 7.43 min.
C₂₄H₂₃N₃O₅ (433,5)

3.41. 2,6-Dimethyl-4-(4-methoxy-5-methyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)-pyridin-3,5-dicarbon säure diethylester (28b)

Darstellung aus **26b** nach AAV 11. Farblose Kristalle, Schmp. 171 °C (Ligroin). Ausbeute 23 mg (5%). MS (EI): m/z (%) = 461 (10) [M]⁺, 105 (100). HPLC (MeCN/H₂O = 1 : 1): t_s = 11.80 min. C₂₆H₂₇N₃O₅ (461,5)

3.42. 2,6-Dimethyl-4-(4,5-dihydro-1,5-dimethyl-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)pyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (29a)

Darstellung aus **27a** nach AAV 11. Gelbe Kristalle, Schmp. 218 °C (EtOH/H₂O) ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.60 (s, 2-CH₃, 6-CH₃), 3.33 (s, 5'-NCH₃), 3.46 (s, 3-COOCH₃, 5-COOCH₃), 4.02 (s, 1'-NCH₃), 6.08 (s, 3'-H), 7.22 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.47 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 9'-H). IR (KBr): ν̄ (cm⁻¹) = 1730 (C=O, Ester), 1640 (C=O, Pyridon), 1615 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 433 (100) [M]⁺. HPLC (MeCN/H₂O = 1 : 1): t_s = 1.68 min. C₂₄H₂₃N₃O₅ (433,5)

3.43. 2,6-Dimethyl-4-(4,5-dihydro-1,5-dimethyl-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)pyridin-3,5-dicarbon säure diethylester (29b)

Darstellung aus **27b** nach AAV 11. Gelbe Kristalle, Schmp. 184 °C (Ligroin). Ausbeute 162 mg (35%). MS (EI): m/z (%) = 461 (100) [M]⁺. HPLC (MeCN/H₂O = 1 : 1): t_s = 2.49 min. C₂₆H₂₇N₃O₅ (461,5)

3.44. 4,6-Dimethyl-2-(4-methoxy-5-methyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)-pyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (30)

Darstellung siehe 3.36. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 135 °C (Ligroin). Ausbeute 13 mg (3%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.36 (s, 4-CH₃), 2.55 (s, 6-CH₃), 3.33, 3.46, 3.99 und 4.01 (4 s, 3-COOCH₃, 5-COOCH₃, 5'-NCH₃, 4'-OCH₃), 5.65 (s, 3'-H), 7.27 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 9'-H). IR (KBr): ν̄ (cm⁻¹) = 1745, 1735 (C=O), 1620, 1595 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 433 (48) [M]⁺, 338 (100). HPLC (MeCN/H₂O = 1 : 1): t_s = 9.49 min. C₂₄H₂₃N₃O₅ (433,5)

3.45. 2-Acetyl-3-(4-methoxy-5-methyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)acryl säure methylester (31)

Darstellung siehe 3.36. Orangefarbige Kristalle, Schmp. 122 °C (Petroläther/Et₂O). Ausbeute 3 mg (1%). *E*-Isomer (78%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.55 (s, CH₃), 3.58 (s, COOCH₃), 3.99 und 4.02 (2 s, 5'-NCH₃, 4'-OCH₃), 6.61 (s, 3'-H), 7.27 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.56 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.12 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.57 (s, HC=C). *Z*-Isomer (22%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.24 (s, CH₃), 3.85 (s, COOCH₃), 3.97 und 3.99 (2 s, 5'-NCH₃, 4'-OCH₃), 6.56 (s, 3'-H), 7.27 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.55 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.11 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.38 (s, HC=C). IR (KBr): ν̄ (cm⁻¹) = 1740 (C=O, Ester), 1670 (C=O, Keton), 1630, 1620, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 338 (100) [M]⁺. C₁₉H₁₈N₂O₄ (338,4)

3.46. 2-Acetyl-3-(4,5-dihydro-1,5-dimethyl-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)acryl säure methylester (32)

Darstellung siehe 3.38. Rote Kristalle, Schmp. 198 °C (EtOH/H₂O). Ausbeute 7 mg (2%). *E*-Isomer (76%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.54 (s, CH₃), 3.59 (s, COOCH₃), 3.95 und 3.98 (2 s, 1'-NCH₃, 5'-NCH₃), 6.23 (d, J = 1 Hz, 3'-H), 7.22 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.49 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.43 (d, J = 1 Hz, HC=C). *Z*-Isomer (24%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.30 (s, CH₃), 3.85 (s, COOCH₃), 3.93 und 3.96 (2 s, 1'-NCH₃, 5'-NCH₃), 6.20 (d, J = 1 Hz, 3'-H), 7.22 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 7.49 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.25 (d, J = 1 Hz, HC=C). IR (KBr): ν̄ (cm⁻¹) = 1730 (C=O, Ester), 1700 (C=O, Keton), 1635 (C=O, Pyridon), 1620 sh (C=C). MS (EI): m/z (%) = 338 (100) [M]⁺. C₁₉H₁₈N₂O₄ (338,4)

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

² Postervortrag anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Berlin, 11. 09. 1990; Arch. Pharm. (Weinheim) **323**, 715 (1990)

³ Die vorgesehene Prüfung der Verbindungen **6**, **14**, **15**, **24–27** auf anti-allergische Wirkung bei Fisons Ltd., Loughborough, U. K. konnte nicht mehr durchgeführt werden, da die Firma alle Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet eingestellt hatte.

Literatur

- Brown, R. E.; Unangst, P. C.: US 4,028,383 (1977); C. A. **87**, 102301n (1977)
- Görlitzer, K.; Engler, E.: Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 405 (1980)
- Wright, J. B.; Johnson, H. G.: J. Med. Chem. **16**, 861 (1973)
- Wurm, G.; Geres, U.: Pharm. Ztg. **127**, 2108 (1982)
- Koch, H.: Österr. Apoth. Ztg. **41**, 947 (1987)
- Kador, P. F.; Kinoshita, J. H.; Sharpless N. E.: J. Med. Chem. **28**, 841 (1985)
- Hall, C. M.; Wright, J. B.; Johnson, H. G.; Taylor, A. J.: J. Med. Chem. **20**, 1337 (1977)
- Wade, J. J.; Erickson, E. H.; Hegel, R. F.; Lappi, I. R.; Rice, T. K.: J. Med. Chem. **21**, 941 (1978)
- Gould, K. J.; Manners, C. N.; Payling, D. W.; Suschitzky, J. L.; Wells, E.: J. Med. Chem. **31**, 1445 (1988)
- a: Cairns, H.; Cox, D.; Gould, K. J.; Ingall, A. H.; Suschitzky, J. L.: J. Med. Chem. **28**, 1832 (1985)
b: Wells, E.; Harper, S. T.; Jackson C. G.; Mann, H.; Eady, R. P.: J. Immunol. **137**, 3933 und 3941 (1986)
- Görlitzer, K.; Engler, E.: Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 385 und 429 (1980)
- Fleckenstein, A.; Tritthart, H.; Döring, H.-J.; Byon, K. Y.: Arzneim. Forsch. **22**, 22 (1972)
- Olivali, M. T.; Bartorellic, C.; Polose, A.; Florentini, C.; Moruzzi, P.; Guazzi, M. D.: Circulation **59**, 1056 (1979)
- Takenako, T.; Honda, J.: Inf. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. **17**, 1 (1979)
- 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)
- Unangst, P. C.: J. Heterocycl. Chem. **20**, 495 (1983)
- Boyarintseva, O. N.; Kurilo, G. N.; Anisimova, O. S.; Grinev, A. N.: Khim. Geterosykl. Soedin. **82** (1977); C. A. **86**, 189761p (1977)
- Hantzsch, A.: Justus Liebigs Ann. Chem. **215**, 1 (1882)
- Fatiadi, A. J.: Synthesis **65** (1976)
- 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)
- Butler, R. N.; Garvin, V. C.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 390 (1981)
- Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, W.: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2. Aufl. S. 174, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1984.
- O'Callaghan, C. N.: J. Chem. Research (M), 2901 (1986)
- Görlitzer, K.; Michels, K.: Arch. Pharm. (Weinheim) **321**, 567 (1988)
- Görlitzer, K.; Schmidt, E.: Pharm. Ztg. Wiss. **3/135**, 209 (1990)
- 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).
- Skala, V.; Volke, J.; Ohanka, V.; Kuthan, J.: Coll. Czech. Chem. Comm. **42**, 292 (1977)
- Henze, G.; Neeb, R.: Elektrochemische Analyse, S. 97, Springer-Verlag, Berlin 1986

Eingegangen am 20. August 1999

Angenommen am 15. September 1999

Prof. Dr. K. Görlitzer

Institut für Pharmazeutische Chemie

Beethovenstrasse 55

D-38106 Braunschweig

k.goerlitzer@tu-bs.de