

Synthese und Transformationen des 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-*b*]-pyridin-3-carbonsäureethylesters: neue antibakterielle Wirkstoffe^{3,4}

K. GÖRLITZER¹, C. KRAMER¹ und CH. BOYLE²

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 Methyljodid entstand nur das *N*-Methylpyridon **11**. Durch Erhitzen von **7** in Phosphoroxylchlorid 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 β -Aminocrotonsäureestern 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**, Detosylierung 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 carbinols **17** and **20** followed by dehydrogenation with activated manganese dioxide. The aldehyde **22** reacted with β -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).

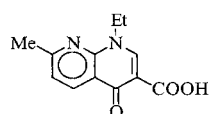
Pyrido[3,2-*b*]indol-2- und -3-carbonsäureester sind aus den gleichen Retronen [5, 6] zugänglich. In analoger Weise sollten jetzt nach der Synthese der [1]Benzofuro[3,2-*b*]pyridin-2-carbonsäureester [7] die isomeren -3-carbonsäureester dargestellt werden. Von Interesse sind ferner die korrespondierenden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

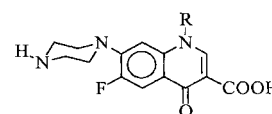
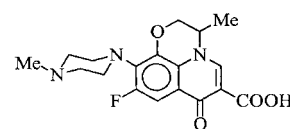
2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

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

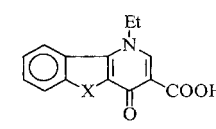
Erhitzen des Kalium-Salzes der 3-Aminobenzo[*b*]furan-2-carbonsäure (**1**) [7, 11] mit Ethoxymethylenmalonsäurediethylester (EMME, **2**) in Eisessig sollte in einer Gould-Jacobs-Reaktion [12] direkt zum anellierten 4-Pyridon-3-carbonsäureester **7** führen. Statt dessen wird ein Produktgemisch erhalten,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



Nalidixinsäure

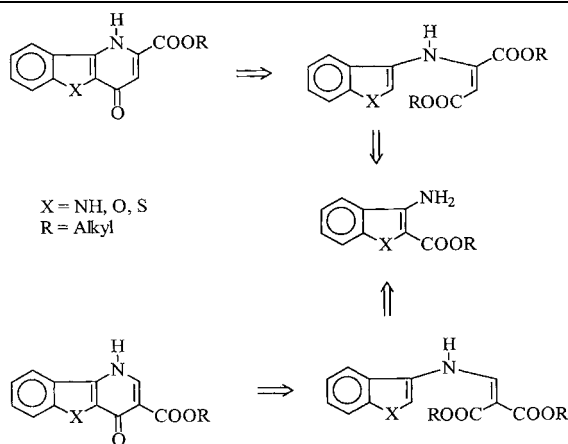
Ciprofloxacin: R = cPr
Norfloxacin: R = Et

Ofloxacin



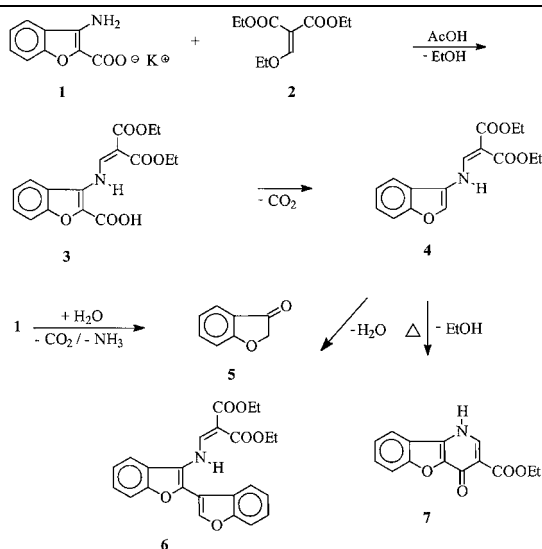
A: X = NH, O, S

Schema 1



liegt. Im ^1H -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 vinylogenen Carbamidsäure und Hydrolyse des Enamins 3-Aminofuran.

Schema 2

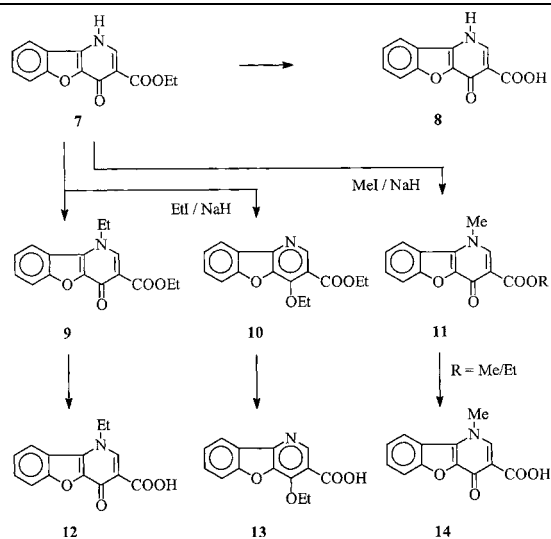


Die Synthese von **4** gelingt jedoch durch Reaktion von **1** mit EMME in wasserfreiem DMF und nachfolgende saure Aufarbeitung durch Erhitzen in Eisessig, wobei Decarboxylierung eintritt. Wird die Umsetzung unter mildereren Bedingungen durchgeführt, so gelingt die Isolierung des Zwischenproduktes **3**. 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 cm^{-1} eine Pyridonschwingung bei 1680 cm^{-1} auf. Die Verbindung **7** liegt

nach den ^1H -NMR-Spektren in Abhängigkeit von der Polarität 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 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** [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^{-1} sowie Schwingungen bei 1635 (Pyridon) bzw. 1630 ($\text{C}=\text{N}$) 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 Methylidid 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 ^1H -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 Phosphorylchlorid zum 4-Chlorpyridin-3-carbonsäureester **15**. Der Molpeak im Massenspektrum weist das für ein organisch gebundenes Chlor charakteristische Isotopenmuster auf. Im ^1H -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 ^1H -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.

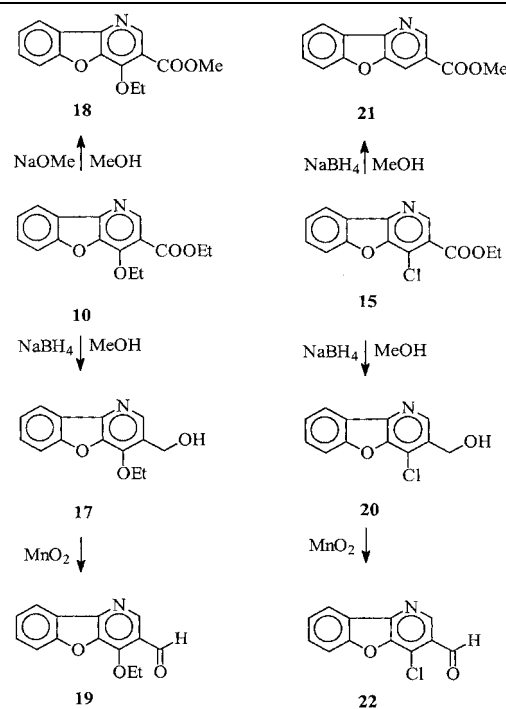
2.2. Transformationen der [1]Benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureester

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 de nachweisen 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 ^1H -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 ^1H -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 ^1H -NMR-Spektrum anstelle des 2-H-Singulett zwei Dubletts bei $\delta = 8,59$ und $\delta = 9,18$ mit einer long-range 4J -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 β -Aminocrotonsäureestern in einer Variante der Hantzsch-Synthese [**16**] zu den 1,4-Dihydropyridinen (DHP) **23**. In den ^1H -NMR-Spektren wird die symmetrische DHP-Struktur durch die Singulett 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



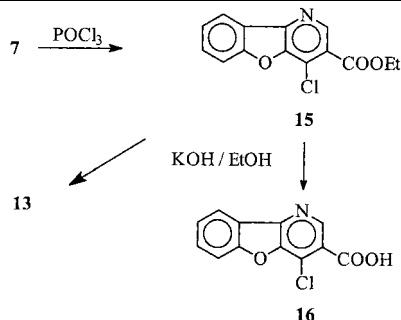
0,5 ppm zu höherem Feld verschoben, da an C-3' jetzt ein sp^3 -C-Atom steht.

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 Platinelektrode (RPE) ermittelt. Als Bezugslektrode wurde die gesättigte Kalomel-Elektrode (GKE) verwendet. Die Substanzen wurden in Acetonitril gelöst, das als Leitsalz Lithiumperchlorat enthält. 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.

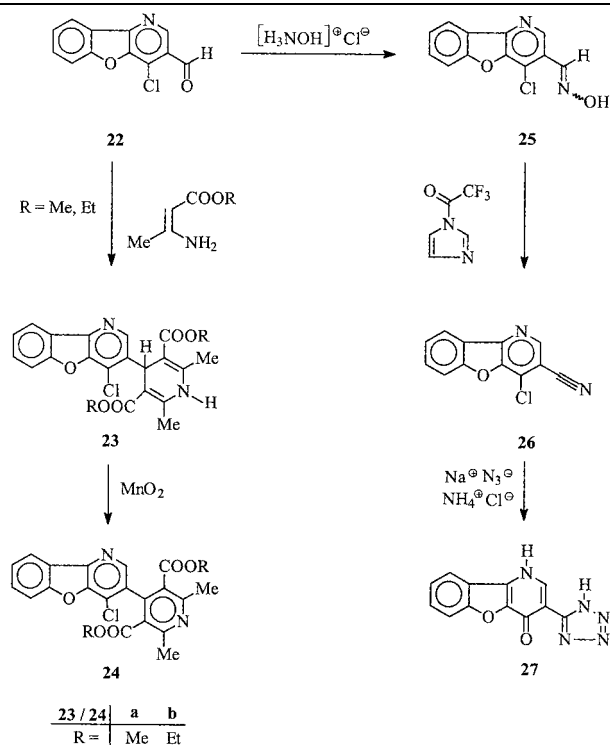
Chemisch gelingt die Dehydrierung der 1,4-DHP **23** mit aktiviertem Braunstein zu den Pyridinen **24**. Infolge Aromatisierung zeigen die Ringmethyl-Gruppen eine paramagnetische Verschiebung im ^1H -NMR-Spektrum. Dagegen erfährt 2'-H trotz des Elektronenzugs des Pyridin-Substituenten nicht die erwartete 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 ^1H -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 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

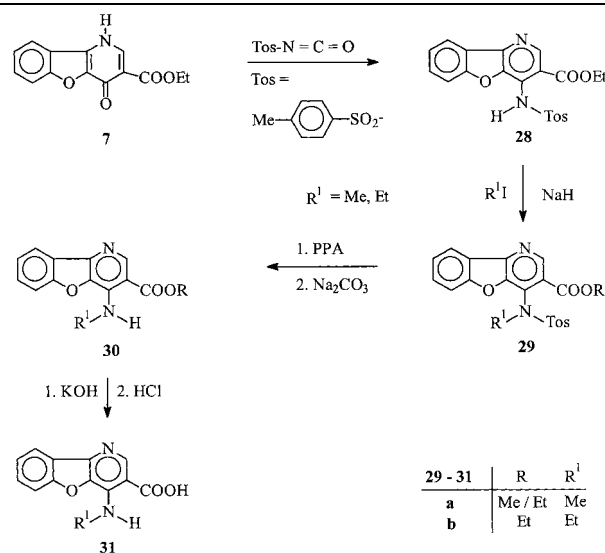


Gruppe ausgetauscht wird und das zum 4-Hydroxypyridin tautomere 4-Pyridon **27** anfällt.

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 ¹H-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 Methyljodid 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 ¹H-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 cm⁻¹ absorbiert. Eine intramolekulare Salzbildung der Carbonsäure mit der vinylogenen 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 Hemmhofringe der Substanzen **12**–**14** weisen auf deren geringe Toxizität gegenüber der Referenzsubstanz N hin; **8** war nahezu gleich toxisch.

Bezüglich 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 | – |
| 8 | 0,5 | 4,0 |
| | 0,05 | 3,0 |
| 12 | 1,2 | 2,0 |
| | 0,1 | – |
| 13 | 1,0 | 2,0 |
| | 0,1 | – |
| 14 | 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 | – | – | – | – |
| 8 | 0,5 | – | – | – | – |
| | 0,05 | – | – | – | – |
| 12 | 1,2 | 4,0 | – | – | WH |
| | 0,1 | 1,0 | – | – | – |
| 13 | 0,02 | – | – | – | – |
| | 1,0 | WH | – | – | – |
| 14 | 0,1 | – | – | – | – |
| | 1,0 | WH | – | – | – |
| 14 | 0,1 | – | – | – | – |

WH: Wachstumsstörung

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 Hemmhof. 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 1)

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 H₂O verdünnt, vorsichtig mit HCl 36% angesäuert und dreimal mit jeweils 100 ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, bis auf 40 ml eingengt und bis zur beginnenden Trübung mit Et₂O 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 MnO₂ im Überschuß hinzu und erhitzt so lange unter Rückfluß am Wasserabscheider, bis sich 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.

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

0,23 g (1 mmol) 22 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.

3.5. 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 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.

3.6. 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. Methyljodid versetzt. Man rührt 12 h bei 50 °C, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab, fügt 60 ml H₂O zum öligen Rohprodukt hinzu und extrahiert zweimal mit 200 ml CHCl₃. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ 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 eingengt, 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 Na₂CO₃ und extrahiert dreimal mit jeweils 150 ml CHCl₃. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt.

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 H₂O, säuert mit HCl 36% an und extrahiert zweimal mit jeweils 100 ml CHCl₃. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt.

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 rührt 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%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,30 (t, J = 7 Hz, 6H, CH₃), 4,18 und 4,24 (2q, J = 7 Hz, 4H, CH₂), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400 – 2400 (NH, OH), 1730 (C=O, Säure), 1685, 1650 (C=O, Ester), 1610, 1580 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 347 (28) [M]⁺, 211 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 282 nm (4,28), 339 (4,40). C₁₇H₁₇NO₇ (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 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%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,24 und 1,28 (2t, J = 7 Hz, 6H, CH₃), 4,13 und 4,23 (2q, J = 7 Hz, 4H, CH₂), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3110 (NH), 1685, 1640 (C=O), 1615 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 303 (50) [M]⁺, 257 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 236 nm (3,40), 310 (4,20). C₁₆H₁₇NO₅ (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 kein Edukt mehr nachweisen läßt. Fast farblose Kristalle, Schmp. 108 °C (EtOH). Ausbeute 24,1 g (23%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,16 und 1,28 (2t, J = 7 Hz, 6H, CH₃), 4,06 und 4,24 (2q, J = 7 Hz, 4H, CH₂), 7,39–7,50 (m, 4H, arom.), 7,68 (d, J = 7 Hz, 1H, arom.), 7,76 (t, J = 8 Hz, 2H, arom.), 8,04 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 8,30 (d, J = 14 Hz, HC=C), 8,52 (s, Furan-2'-H), 10,62 (d, J = 14 Hz, NH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3180 (NH), 1720, 1650 (C=O), 1600 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 419 (20) [M]⁺, 260 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 276 nm (4,38), 295 (4,44). C₂₄H₂₁NO₆ (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 Ph₂O gelöst und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT versetzt man mit 150 ml Et₂O, saugt ab und wäscht das Rohprodukt erst mit 100 ml kaltem EtOH 96%, danach mit 150 ml kaltem Et₂O. Farblose Kristalle, Schmp. 282 °C Zers. (EtOH). Ausbeute: 17,7 g (69%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,31 (t, J = 7 Hz, CH₃), 4,27 (q, J = 7 Hz, CH₂), 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). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.49 (t, J = 7 Hz, CH₃), 4.53 (q, J = 7 Hz, CH₂), 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): $\tilde{\nu}$ (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): λ_{\max} (lg ε) = 267 nm (4.05), 294 (4.35). C₁₄H₁₁NO₄ (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 H₂O verdünnt und vorsichtig mit HCl 36% angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, mit 100–200 ml H₂O säurefrei gewaschen und getrocknet. Farblose Kristalle, Schmp. 314 °C, Zers. (EtOH). Ausbeute: 197 mg (86%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400 – 3200 (OH, NH), 1745 (C=O, Säure), 1645 (C=O, Pyridon), 1620 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 229 (40) [M]⁺, 211 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 255 nm (3.92), 289 (3.71), 309 (3.46). C₁₂H₇NO₄ (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 Rühren auf 70 °C erwärmt, mit 10 mmol Ethyliodid versetzt und 12 h bei 70 bis 80 °C gerührt. Man lässt erkalten, gießt unter Rühren 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 H₂O versetzt und zweimal mit 150 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Filtrat i. Vak. eingengt. Nach Stehen über Nacht wird das Rohprodukt **9** abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 231 °C (EtOAc). Ausbeute: 308 mg (36%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.31 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 1.41 (t, J = 7 Hz, NCH₂CH₃), 4.26 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 4.61 (q, J = 7 Hz, NCH₂), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1725 (C=O, Ester), 1635 (C=O, Pyridon), 1610 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 285 (10) [M]⁺, 213 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 251 nm (4.44), 259 (4.50), 280 (4.25). C₁₆H₁₅NO₄ (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%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.35 (t, J = 7 Hz, COOCH₂CH₃), 1.45 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.35 (q, J = 7 Hz, COOCH₂), 4.82 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1705 (C=O), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 285 (40) [M]⁺, 211 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 256 nm (3.97), 293 (4.35). C₁₆H₁₅NO₄ (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 Methyljodid werden 4 h bei 60–70 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 30 ml H₂O versetzt und dreimal mit 50 ml CHCl₃ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, auf 20 ml eingengt und mit 40 ml Et₂O versetzt. Man bewahrt 12 h bei 5 °C auf, saugt ab und kristallisiert aus Ligroin um.

Ethylester (30%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.41 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.23 (s, NCH₃), 4.39 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 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%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.93 (s, OCH₃), 4.23 (s, NCH₃), 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%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.53 (t, J = 7 Hz, NCH₂CH₃), 4.79 (q, J = 7 Hz, NCH₂), 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): $\tilde{\nu}$ (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): λ_{\max} (lg ε) = 250 nm (4.43), 258 (4.50), 279 (4.18), 290 (4.13), 304 (4.04), 316 (3.84). C₁₄H₁₁NO₄ (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. (CHCl₃/Et₂O). Ausbeute: 211 mg (82%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.45 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.83 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3600 – 3300 (OH), 1710 (C=O), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 257 (35) [M]⁺, 211 (100). C₁₄H₁₁NO₄ (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%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.41 (s, NCH₃), 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): $\tilde{\nu}$ (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): λ_{\max} (lg ε) = 250 nm (4.45), 258 (4.53), 278 (4.18), 289 (4.14), 304 (4.03), 316 (3.84). C₁₃H₉NO₄ (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 POCl₃ 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 Anreiben zur Kristallisation gebracht, danach abgesaugt, mit 100 ml H₂O gewaschen und getrocknet. Farblose Kristalle, Schmp. 97 °C (EtOH/H₂O). Ausbeute: 237 mg (86%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.41 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.42 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 7.54 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.75 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.94 (s, 2-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (C=O), 1630, 1570 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 275 (60) [M]⁺, 230 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 306 nm (4.38). C₁₄H₁₀ClNO₃ (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 H₂O, säuert vorsichtig mit HCl 36% an und schüttelt dreimal mit 100 ml CH₂Cl₂ aus. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Nach ¹H-NMR liegt ein Gemisch aus 90% **13** und 10% **16** vor. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (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 NaBH₄ versetzt und 20 h bei RT gerührt. Man engt zur Trockne ein, fügt 200 ml H₂O hinzu und saugt ab. Das Rohprodukt wird getrocknet, in wenig CHCl₃ aufgenommen und durch CLC an Kieselgel (1. Fraktion, Eluent: CHCl₃/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%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.43 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.67 (d, J = 6 Hz, CH₂OH), 4.78 (q, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3200 (OH), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 243 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 290 nm (4.18), 299 (4.18). C₁₄H₁₃NO₃ (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/H₂O). Ausbeute: 41 mg (5%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.45 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 3.88 (s, OCH₃), 4.84 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (C=O), 1625, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 271 (34) [M]⁺, 211 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 256 nm (3.90), 293 (4.29). C₁₃H₁₃NO₄ (271,3)

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

Darstellung aus **17** nach AAV 2, Lösungsmittelmenge: 80 ml Toluol, Reaktionszeit: 3 h. Farblose Kristalle, Schmp. 129 °C (Ligroin). Ausbeute: 125 mg (52%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.51 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.95 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 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, CHO). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1680 (C=O), 1625, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 241 (60) [M]⁺, 212 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 276 nm (4.01), 301 (4.41). C₁₄H₁₁NO₃ (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 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, das Rohprodukt unter kräftigem Schütteln mit 250 ml kaltem H₂O gemischt und der Niederschlag abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 180 °C (Ligroin). Ausbeute: 337 mg (82%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.79 (d, J = 6 Hz, CH₂OH), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400–3100 (OH), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 233 (96) [M]⁺, 204 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 300 nm (4.25), 310 (4.21). C₁₂H₈ClNO₂ (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/H₂O). Ausbeute: 68 mg (1%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.96 (s, CH₃), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1720 (C=O), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 227 (98) [M]⁺, 196 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 252 nm (3.95), 307 (4.38), 319 (4.35). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 3.75 min. C₁₃H₉NO₃ (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%). ¹H-NMR ([D₆]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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1690 (C=O), 1630, 1585 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 231 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 265 nm (3.81), 314 (4.40). C₁₂H₇ClNO₂ (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%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.29 (s, 6H, CCH₃), 3.49 (s, 6H, OCH₃), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3360 (NH), 1700, 1680 (C=O), 1645, 1620 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 426 (8) [M]⁺, 224 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 240 nm (4.30), 303 (4.35), 313 (4.33), 362 (3.66). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 2.79 min. C₂₂H₁₉ClN₂O₅ (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%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.07 (t, J = 7 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 2.29 (s, 6H, CCH₃), 3.96 (q, J = 7 Hz, 4H, OCH₂), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3340 (NH), 1690, 1675 (C=O), 1640, 1620 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 454 (10) [M]⁺, 252 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 303 nm (4.46), 313 (4.43), 360 (3.70). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 3.65 min. C₂₄H₂₃ClN₂O₅ (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/H₂O). Ausbeute: 53 mg (25%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.62 (s, 6H, CCH₃), 3.49 (s, 6H, OCH₃), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (C=O), 1625, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 424 (30) [M]⁺, 389 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 304 (4.39), 311 (4.37). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 2.02 min. C₂₂H₁₇ClN₂O₅ (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/H₂O). Ausbeute: 63 mg (28%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.73 (t, J = 7 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 2.62 (s, 6H, CCH₃), 3.96 (q, J = 7 Hz, 4H, OCH₂), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (C=O), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 452 (40) [M]⁺, 389 (100). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 2.55 min. C₂₄H₂₁ClN₂O₅ (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 Erwärmen in 80 ml EtOH 96% gelöst. Man fügt 0,05 ml HCl 36% zum Ansatz, rührt 1 d bei RT und saugt den gebildeten Niederschlag ab. Farblose Kristalle, Schmp. 185 °C (Ligroin). Ausbeute: 158 mg (64%). ¹H-NMR ([D₆]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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3180 (OH), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 246 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 241 (4.29), 267 (4.05), 315 (4.42), 327 (4.34). C₁₂H₇ClN₂O₂ (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 H₂O hinzu und extrahiert mit 100 ml CHCl₃. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Farblose Kristalle Schmp. 208 °C (Ligroin). Ausbeute: 165 mg (72%). ¹H-NMR ([D₆]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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2215 (CN), 1630, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 228 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 260 (4.04), 308 (4.39), 319 (4.39). C₁₂H₅ClN₂O (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 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 und getrocknet. Fast farblose Kristalle, Schmp. 289 °C (EtOH). Ausbeute: 122 mg (48%). ¹H-NMR ([D₆]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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3300 – 2400 (NH), 1665 (C=O), 1635 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 253 (10) [M]⁺, 194 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (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_S = 0.27 min. C₁₂H₇N₅O₂ (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%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.36 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 2.37 (s, 4'-CH₃), 4.34 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400–3200 (NH), 1685 (C=O), 1625, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 410 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 242 nm (4.41), 276 (4.04), 302 (4.42). C₂₁H₁₈N₂O₅S (410,4)

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

Darstellung aus **28** mit Methyljodid nach AAV 5. Fast farblose Kristalle, Schmp. 80 °C (Ligroin), Ausbeute: 130 mg. Ethylester (54%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.36 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 2.35 (s, 4'-CH₃), 3.40 (s, 4-NCH₃), 4.31 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 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%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.35 (s, 4'-CH₃), 3.40 (s, 4-NCH₃), 3.83 (s, OCH₃), 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-tosylamino-[1]benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (29b)

Darstellung aus **28** mit Ethyljodid nach AAV 5. Fast farblose Kristalle, Schmp. 141 °C (Ligroin), Ausbeute: 79 mg (18%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.15 (t, J = 7 Hz, NCH₂CH₃), 1.37 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 2.32 (s, 4'-CH₃), 3.82 (mc, NCHH), 3.97 (mc, NCHH), 4.31 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 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⁻¹) = 1725 (C=O), 1585, 1555 (C=N, C=C). MS (CI, Isobutan, positiv): m/z (%) = 439 (100) [M]⁺. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 310 (4.35). C₂₃H₂₂N₂O₅S (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.

Ethylester (55%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.36 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃) 3.49 (d, J = 7 Hz, 4-NCH₃), 4.34 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 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%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.49 (d, J = 7 Hz, 4-NCH₃), 3.87 (s, OCH₃), 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%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.32 (t, J = 7 Hz, NCH₂CH₃), 1.36 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 3.95 (mc, NCH₂), 4.35 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 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⁻¹) = 3340 (NH), 1730 (C=O), 1625, 1600 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 284 (70) [M]⁺, 223 (100). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 2.10 min. C₁₆H₁₆N₂O₃ (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%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.50 (d, J = 5 Hz, 4-NCH₃), 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⁻¹) = 3500, 3400, 3100 (OH, NH), 1650 (C=O), 1625 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 242 (100) [M]⁺. HPLC (MeCN/Phosphatpuffer pH 2,3 = 1:1): t_S = 0.48 min. C₁₃H₁₀N₂O₃ (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%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.36 (t, J = 7 Hz, CH₃), 4.02 (mc, NCH₂), 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⁻¹) = 3200, 2400 (OH, NH), 1690 (C=O), 1640, 1560 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 256 (50) [M]⁺, 223 (100). HPLC (MeCN/Phosphatpuffer pH 2,3 = 1:1): t_S = 0.68 min. C₁₄H₁₃N₂O₃ (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 | |
| pH 6,2 | | |

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 destilliertem

Tabelle 4: Zu Untersuchungen herangezogene Mikroorganismen

| Art: | Stammmnummer |
|--------------------------------------|--------------|
| <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 Sprühgefäße überführt. Die Anzucht der Alge erfolgte in Flüssigmedium (CP ohne Agar) bei 25 °C unter Langtagbedingungen und wurde direkt in sterile Sprühgefäße 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 langsames Wachstum mit kleineren Kolonien in der direkten Umgebung der Testplättchen festgestellt werden.

³ Aus der Dissertation von Carsten Kramer, TU Braunschweig, 1991

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

⁵ 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
- Boyarintseva, 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 (19647)
- 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. Resr. 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