

Indole, 10. Mitt.<sup>1)</sup>:

# Synthese, Struktur und $D_2$ -Affinität des $\beta$ -Carbolin-Analogons von Flutrolin

Jochen Lehmann<sup>a)</sup>\*, Falk Knoch<sup>b)</sup> und Naicai Jiang<sup>a)</sup><sup>a)</sup> Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 53121 Bonn<sup>b)</sup> Institut für Anorganische Chemie der Universität Erlangen, Egerlandstr. 1, 91058 Erlangen

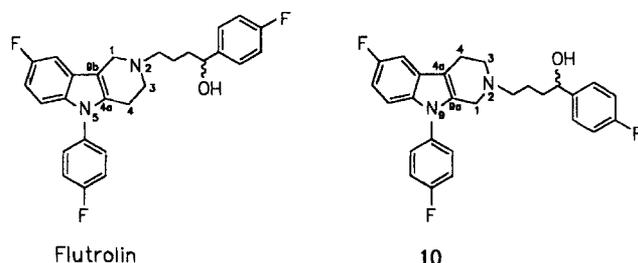
Eingegangen am 19. November 1992

## Indoles X<sup>1)</sup>: Synthesis, Structure and $D_2$ -Affinity of the $\beta$ -Carboline-Analogue of Flutroline

**10** ist ein  $\beta$ -Carbolin-Analogon des Neuroleptikums Flutrolin<sup>2a,b)</sup> mit deutlich geringerer Affinität zum Dopamin  $D_2$ -Rezeptor. Verschiedene Synthesewege zu **10** und die Molekülstruktur im Kristall von **8** werden beschrieben, Struktur-Wirkungsbeziehungen, insbesondere die Bedeutung der "S-shape"- und rigidisierten Dopamin-Konformation diskutiert.

**10** is a  $\beta$ -carboline analogue of the neuroleptic flutroline<sup>2a,b)</sup> with significant lower affinity at the dopamine  $D_2$  binding site. Various synthetic routes to **10** and the solid state structure of **8** are described, structure activity relations, in particular the importance of the "S-shape" and the rigid dopamine conformation are discussed.

Ende der 70er Jahre fand man mit den 5-Aryl-tetrahydro- $\gamma$ -carbolinen eine neue  $D_2$ -affine Verbindungsklasse und stellte Flutrolin (Schema 1) als potentiell Neuroleptikum vor<sup>2a,b)</sup>. In dieser Substanzklasse wurde dem 5-Aryl-tetrahydro- $\gamma$ -carbolin-Gerüst die grundsätzliche Wirkaktivität, der Seitenkette eine die Pharmakokinetik beeinflussende Wirkung zugeordnet.

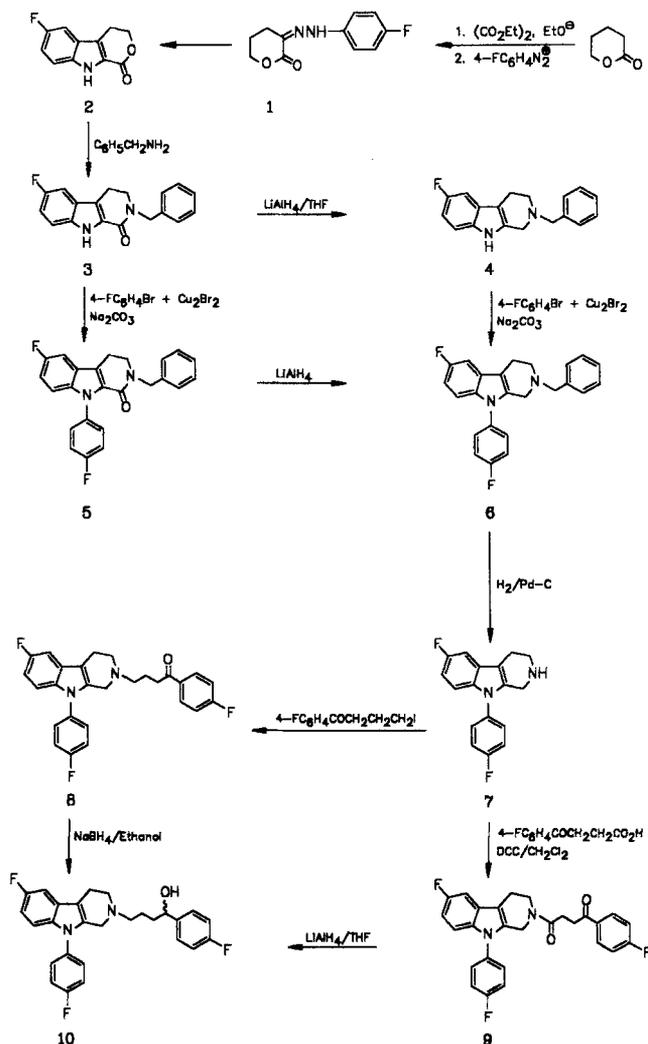


Schema 1

Unser Interesse an potentiellen Neuroleptika einerseits<sup>3)</sup> und der Synthese von  $\beta$ -Carbolinen andererseits (Lit.<sup>1)</sup> und dort zitierte Lit.) veranlaßte uns, das  $\beta$ -Carbolin-Analogon **10** herzustellen und seine Struktur und  $D_2$ -Affinität zu untersuchen.

### Synthesen

**2** ist aus  $\gamma$ -Butyro-<sup>4)</sup> oder  $\delta$ -Valero-lacton<sup>5)</sup> zugänglich. In Vereinfachung des 2. Weges kondensierten wir jetzt  $\delta$ -Valerolacton mit Oxalester in Gegenwart von Ethanolat, setzten das ungereinigte  $\alpha$ -Ethoxalyl- $\delta$ -valerolacton mit diazotiertem 4-Fluoranilin zum Hydrazonolacton **1** um und erhielten nach Indolisierung mit HCl in Eisessig 50% **2** bezogen auf  $\delta$ -Valerolacton. Lactamisierung ergab das schon von uns<sup>6)</sup> und Herdeis<sup>7)</sup> beschriebene **3**.



Schema 2

Reduktion und Arylierung zu **6** können in dieser (41%) oder besser (75%) in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden, wobei **5** ohne Reinigung reduziert wird. Zur hydrogenolytischen Debenzylierung setzten wir **6** als Hydrochlorid und alternativ als freie Base ein. Entgegen *Baltzy* und *Russel*<sup>8)</sup> wurde dabei kein Reaktivitätsunterschied zugunsten des Hydrochlorids beobachtet. Die Ausb. waren nahezu identisch, die Hydrierzeit beim Salz etwas länger.

Wiederum zwei Möglichkeiten führen von **7** zur Zielverbindung **10**: Acylierung mit 4-Fluorbenzoylpropionsäure zu **9** und LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion beider Carbonylgruppen (57%) oder Alkylierung mit 1-(4-Fluorphenyl)-4-iod-1-butanon/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zu **8** und NaBH<sub>4</sub>-Reduktion (49%).

Somit bieten sich insgesamt 4 Wege von **3** zu **10**, von denen **3** → (**5**) → **6** (75%) → **7** (88%) → **9** (80%) → **10** (71%) mit einer Gesamtausb. von 38% der günstigste und **3** → **4** (93%) → **6** (45%) → **7** (88%) → **8** (60%) → **10** (82%) mit 18% der ungünstigste ist.

<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Daten bestätigen die angenommenen Strukturen. Bei den mono- bis trifluorierten Verbindungen ist dank der verschiedenen F-C-Kopplungen eine recht präzise Zuordnung der <sup>13</sup>C-Signale möglich. Auf eine <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische Besonderheit sei hingewiesen: Wie schon bei anderen 6-Fluor-β-carbolen beobachtet<sup>1)</sup>, koppelt 6-F in den Verbindungen **2-10** mit dem *ipso*-C-Atom C-6 (J = 226.8-234.2 Hz), den *o*-C-Atomen C-5 (J = 25.8-31.1 Hz), C-7 (J = 23.1-24.0 Hz) und den *m*-C-Atomen C-8 (J = 9.5-9.9 Hz), C-4b (J = 9.9-11.8). Keine meßbare Kopplung wird registriert mit dem *p*-C-Atom 8a, wohl aber mit dem annelierten C-4a (J = 4.0-5.6 Hz).

### Struktur und Struktur-Wirkungsbeziehung

Einerseits wird als pharmakophore Gruppe der Neuroleptika eine "S-shape"-konfigurierte Sequenz aus einem aromatischen Ring, 4 Brückenatomen und einem basischen N postuliert, die nach *Harbert et al.*<sup>2b)</sup> auch bei den aktiven Konformationen der Butyrophenon- und Diphenylbutyl-Neuroleptika vorliegt. Andererseits stellten *Horn* und *Snyder*<sup>9)</sup> fest, daß die solid-state Konformation des Promazins mit der gestreckten Form des Dopamins übereinstimmt und forderten, wie auch *Harbert*<sup>2)</sup>, für die Struktur potentieller Neuroleptika, daß der räumliche Abstand des basischen N zum Zentrum des oder eines aromatischen Ringes dem der gestreckten Dopamin-Konformation (51.4 pm) entsprechen sollte, wohingegen die Entfernung zur darüber oder darunter liegenden Aromatenebene in ihrer Bedeutung noch unklar ist.

Um die Moleküldimensionen von **10** ermitteln zu können, wurden zahlreiche Kristallisationsversuche mit **10**-HCl (Aceton/Wasser, Ethanol, Isopropanol) unternommen, ergaben jedoch stets zu feinkristalline Produkte. Da nach Modellbetrachtungen und Computerminimierung (Alchemy, PC Model) die Stereochemie von **7** und **10** im Tetrahydro-β-carbolin-Gerüst identisch ist, wurde von stabförmigen Kristallen, die sich nach wochenlangem Stehen einer ethanolschen Lösung der Base **8** abschieden, eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. Abb. 1 zeigt die Struktur mit dem 68 pm oberhalb der Indolebene liegenden N7. Der Arylrest an N10 ist verdreht, eine Konformation, die angesichts der Signal-Hochfeldverschiebungen der Protonen an C1 und C8 im Vergleich zum N10-Desarylderivat (7.11/7.32 und 4.40/4.50) auch in Lösung relevant sein sollte. Tab. 1 führt die im Kristall gefundenen Aromaten/N-

Abstände für **8** und einige Vergleichsverbindungen auf. Weitere Strukturdaten von **8** sind in Tab. 2-5 wiedergegeben, bzw. hinterlegt (Exp. Teil).

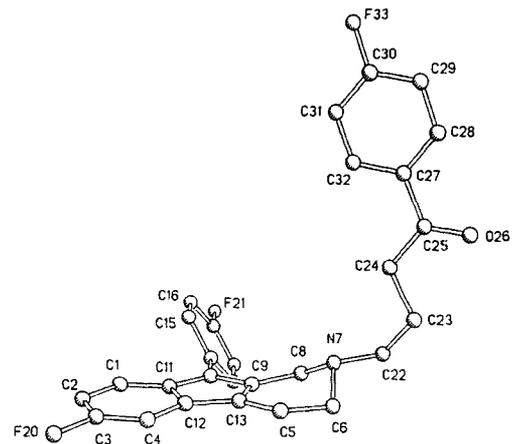


Abb. 1: Molekülstruktur von **8** im Kristall

Tab. 1: Abstände (pm) in einigen D<sub>2</sub>-affinen Verbindungen

Verbindung	N zur Aromatenmitte	N zur Aromatenebene
<b>8</b> *	520	68
Flutrolin <sup>2,11)</sup>	516	60
(-)-Apomorphin <sup>2,12)**</sup>	512	89
	509	123
Dexclamol <sup>10)</sup>	510	19
Dopamin <sup>12)</sup>	514	161

\* Abstand zum ankondensierten Aromaten; zu den Zentren von N-Phenyl und C-Phenyl beträgt der Abstand 535 bzw. 658 pm. \*\* Zwei verschiedene Konformationen in einem Kristall.

Nach der an anderer Stelle beschriebenen Methodik<sup>3)</sup> wurde die kompetitive <sup>3</sup>H-Spiroperidol-Verdrängung durch die Zielverbindung **10** am D<sub>2</sub>-Rezeptor des Rattenstriatum gemessen und ein K<sub>i</sub>-Wert von 1.6 μM gefunden, der bei den gegebenen Versuchsparametern einem IC<sub>50</sub> von 3.9 μM entspricht. Damit ist **9** um gut 2 Zehnerpotenzen weniger affin als Flutrolin (IC<sub>50</sub> = 0.012 μM<sup>2)</sup>).

Da nach Tab. 1 die N/Aromaten-Abstände in Flutrolin, **8**, damit auch in **10** und Dopamin nahezu den gleichen Betrag haben und alle Strukturelemente und die daraus resultierenden physikochemischen Eigenschaften in **10** und Flutrolin identisch sind, ist es zunächst naheliegend, die deutlich geringere Affinität von **10** mit der fehlenden vieratomigen "S-shaped" Brücke zu erklären. Wie Schema 1 zeigt, besitzt Flutrolin diese Brücke in rigidisierter Form, sowohl vom ankondensierten (Atome 5,4a,9b,1) als auch vom frei drehbaren Aromaten (Atome 5,4a,4,3) aus gesehen. Die Brücken in **10** bestehen dagegen aus nur 3 (Atome 9,9a,1 oder 4a,4,3) oder 5 Atomen (9,9a,4a,4,3). Weiterhin besitzt **10** zwar wie Flutrolin den räumlichen N/Aromaten-Abstand einer gestreckten Phenylethylamin-Konformation, nicht jedoch deren Atomfolge.

Dies legt die Schluß nahe, daß es zumindest bei den hier diskutierten Strukturtypen nicht ausreicht, die richtigen

Strukturelemente (Aromat, basischer Stickstoff) in die richtige räumliche Position zu bringen, sondern daß eine vieratomige "S-shape"-Brücke vom Aromaten zum Stickstoff oder/und (?) eine Phenylethylamin-Teilstruktur für hohe Affinität am  $D_2$ -Rezeptor essentiell sind. Um dies zu klären, sind Synthese und pharmakologische Untersuchung von Strukturen, die sich von **10** in der Stellung des Phenylrestes am Tetrahydro- $\beta$ -carbolin-Gerüst unterscheiden, Gegenstand laufender Arbeiten.

Die Arbeit wurde durch eine Sachbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert, wir sind ihr zu großem Dank verpflichtet. Ebenso danken wir dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung und Herrn Dr. G. Schulze, Institut für Neuropsychopharmakologie der Freien Universität Berlin, für die Bestimmung der  $D_2$ -Affinität.

## Experimenteller Teil

Schmp.: Gallenkamp-Gerät, nicht korr.- IR: Perkin Elmer 1420, Pye Unicam SP 3200 S.-  $^1\text{H-NMR}$ : Bruker AC 250 (250 MHz), Varian XL 300 (300 MHz), Bruker WM 400 (400 MHz).-  $^{13}\text{C-NMR}$ : Bruker AC 250P, Varian XL 300, Lösungsmittel in allen NMR-Messungen [ $D_6$ ]DMSO, Angabe der Kopplungskonstanten in Hz.- MS: Varian CH 7, Kratos MS 50, Quellentemp. 170°C, Ionisierungsenergie 70 eV.- Röntgenstrukturanalyse: s. unten.- Elementaranalysen: CHN-Autoanalyser der Chemischen Institute Hamburg und Bonn, Mikroanalytisches Labor Dr. Pascher, Remagen-Bandorf.

### 3-(4-Fluorphenylhydrazono)-5,6-dihydro-pyran-2(4H)-on (**1**)

Zu einer eiskalten Lösung von 5.9 g (0.257 mol) Natrium in 100 ml wasserfreiem Ethanol gibt man 34.7 g (0.238 mol) Oxalsäurediethylester, tropft dann unter Rühren 23.8 g (0.238 mol)  $\delta$ -Valerolacton (flüssiges, depolymerisiertes Produkt) in 50 ml Ethanol zu, rührt 1 h bei 0°C, 20 h bei Raumtemp. und dampft i.Vak. ein. Den Rückstand löst man mit Wasser, wäscht mit 200 ml Ether, säuert die wäßrige Phase mit 6N HCl an, extrahiert mit 3 x 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , trocknet über  $\text{MgSO}_4$  und entfernt das Lösungsmittel vollständig i.Vak.: 42 g (88%) öliges  $\alpha$ -Ethoxalyl- $\delta$ -valerolacton, die wie folgt weiter umgesetzt werden: Zu einer Mischung aus 23.4 g (0.21 mol) 4-Fluoranilin, 72 ml Wasser und 51 ml konz. HCl tropft man unter Rühren bei 0°C eine Lösung von 14.5 g (0.213 mol)  $\text{NaNO}_2$  in 84 ml Wasser innerhalb von 1 h. Die resultierende gelbe Lösung überführt man in einen Tropftrichter und tropft sie synchron mit 450 ml 2proz. NaOH (zweiter Tropftrichter) unter Rühren bei 0°C während 2 h zu einer Mischung aus dem oben erhaltenen 42 g (0.21 mol)  $\alpha$ -Ethoxalyl- $\delta$ -valerolacton und 450 ml 2proz. NaOH. Man läßt 1 h bei Raumtemp. stehen, saugt ab, wäscht mit Wasser, kristallisiert aus Ethanol um und erhält 30 g (65%) gelbkristallines **1**. Die spektralen Daten stimmen mit denen des auf anderem Wege<sup>4)</sup> erhaltenen Produktes überein.

### 6-Fluor-4,9-dihydro-pyrano[3,4-b]indol-1(3H)-on (**2**)

30 g (0.135 mol) **1** werden in 540 ml 5proz. HCl in Eisessig 10 min zum Sieden gebracht. Dann gießt man in 3.5 l kaltes Wasser, saugt ab und kristallisiert aus Ethanol um: 24.5 g (50% bezogen auf  $\delta$ -Valerolacton, 89% bezogen auf **1**) grauweiße Kristalle. Schmp. 232-234°C (Lit.<sup>4)</sup>: 222-223°C.- IR (KBr): 3300; 1715  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 3.07 (t, J = 6.2; 2H, 4-H), 4.64 (t, J = 6.2; 2H, 3-H), 6.99-7.60 (m, 3H, arom.), 12.03 (s, 1H, NH).-  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 20.68 (C-4), 69.12 (C-3), 105.20 (C-7,  $J_{\text{FC}} = 23.2$ ), 112.07 (C-4a,  $J_{\text{FC}} = 5.6$ ), 114.10 (C-8,  $J_{\text{FC}} = 9.7$ ), 114.72 (C-5,  $J_{\text{FC}} = 26.9$ ), 123.86 (C-9a), 123.96 (C-4b,  $J_{\text{FC}} = 11.8$ ), 134.82 (C-8a), 157.05 (C-6,  $J_{\text{FC}} = 234.2$ ), 160.11 (C-1).

### 6-Fluor-2,3,4,9-tetrahydro-2-phenylmethyl-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-on (**3**)

In einem Kolben mit Luftkühler werden 3.08 g (15 mmol) **2** mit 3.21 g (30 mmol) Benzylamin 8 h bei 205-210°C Ölbadtemp. erhitzt. Nach Abkühlen wird mit 45 ml Ethanol aufgenommen, einige min unter Rühren zum Sieden erhitzt, zur Kristallisation kalt gestellt, abgesaugt und getrocknet: 3.68 g (83%) farblose Kristalle. Schmp. 226-228°C (Lit.<sup>4)</sup>: 207°C, Lit.<sup>7)</sup>: 222°C.- Die IR- und  $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den von uns<sup>4)</sup> und Herdeis<sup>7)</sup> angegebenen überein.-  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 19.92 (C-4), 47.17; 48.68 (C-3,  $\text{C}_\text{H}_2\text{-Ph}$ ), 104.42 (C-7,  $J_{\text{FC}} = 23.1$ ), 112.64 (C-5,  $J_{\text{FC}} = 26.5$ ), 113.65 (C-8,  $J_{\text{FC}} = 9.6$ ), 117.04 (C-4a,  $J_{\text{FC}} = 5.3$ ), 124.69 (C-4b,  $J_{\text{FC}} = 10.1$ ), 127.06 (C-4' Benzyl), 127.49 (C-3', C-5' Benzyl), 128.46 (C-2', C-6' Benzyl), 128.58 (C-9a), 134.04 (C-8a), 137.79 (C-1' Benzyl), 156.91 (C-6,  $J_{\text{FC}} = 233.0$ ), 160.24 (C-1).

### 6-Fluor-2,3,4,9-tetrahydro-2-phenylmethyl-1H-pyrido[3,4-b]indol (**4**)

Zu 1.52 g (40 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in 80 ml absol. THF tropft man unter Rühren bei Raumtemp. innerhalb 30 min 2.94 g (10 mmol) **3**, rührt weitere 30 min bei Raumtemp. und 3 h in der Siedehitze. Nach Abkühlung hydrolysiert man mit 15 ml Wasser, rührt 30 min saugt ab, wäscht den Rückstand mit THF, trocknet das Filtrat über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , dampft i.Vak. ein und kristallisiert aus Ethanol um: 2.6 g (93%) gelbe Kristalle, Schmp. 148-149°C. Durch Anreiben mit etherischer HCl farbloses Hydrochlorid. Schmp. 250-251°C (Ethanol).- IR (KBr): 3260; 2580  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 2.85-3.2 (m, 2H, H-4), 3.25-3.8 (m, 2H, H-3), 4.15-4.65 (m, 4H, 1-H,  $\text{C}_\text{H}_2\text{-Ph}$ ), 6.9-7.8 (m, 8H, arom.), 11.24 (s, 1H, NH), 11.83 (s, 1H, N<sup>+</sup> H).-  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 21.00 (C-4), 49.77 (C-3), 50.43 (C-1), 61.21 ( $\text{C}_\text{H}_2\text{-Ph}$ ), 102.42 (C-7,  $J_{\text{FC}} = 23.0$ ), 106.69 (C-4a,  $J_{\text{FC}} = 4.5$ ), 107.87 (C-5,  $J_{\text{FC}} = 25.8$ ), 111.49 (C-8,  $J_{\text{FC}} = 9.8$ ), 126.86 (C-4b,  $J_{\text{FC}} = 7.9$ ), 126.92 (C-4' Benzyl), 128.17 (C-3', C-5' Benzyl), 128.66 (C-2', C-6' Benzyl), 132.38 (C-8a), 135.04 (C-9a), 138.54 (C-1' Benzyl), 156.64 (C-6,  $J_{\text{FC}} = 230.7$ ).- Alle spektralen Daten vom Hydrochlorid.

### 6-Fluor-9-(4-fluorphenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-2-phenylmethyl-1H-pyrido[3,4-b]indol (**6**)

a) Eine Suspension von 5.9 g (20 mmol) **3**, 17.5 g (100 mmol) 4-Bromfluorbenzen, 6.31 g (22 mmol)  $\text{Cu}_2\text{Br}_2$  und 2.3 g (22 mmol)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  in 30 ml *N*-Methylpyrrolidon-2 wird unter Rühren 8 h bei 175-186°C im Ölbad erhitzt. Nach Eindampfen i.Vak. versetzt man mit 50 ml Toluol, filtriert, wäscht mit Toluol nach, wäscht die vereinigten Filtrate mit Wasser, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernt das Lösungsmittel i.Vak. Das verbleibende ölige Rohprodukt **5** wird zur weiteren Reinigung mit 50 ml Ether/*n*-Hexan 1:1 digeriert, nach Abgießen in 50 ml Ether gelöst, unter Rühren bei Raumtemp. zu 2.81 g (74 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in 350 ml Ether getropft und wie bei **4** beschrieben aufgearbeitet. Aus Ethanol 5.65 g (75%, bezogen auf **3**) grauweiße Kristalle der Base (Schmp. 128-129°C), die durch Anreiben mit etherischem HCl in das Hydrochlorid überführt werden kann.

b) Eine Mischung von 1.7 g (6 mmol) **4**, 4.2 g (24 mmol) 4-Bromfluorbenzen, 1.89 (7 mmol)  $\text{Cu}_2\text{Br}_2$ , 0.74 g (7 mmol)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und 9 ml *N*-Methylpyrrolidon-2 wird 8 h bei 185-195°C Innentemp. gerührt, dann i.Vak. eingedampft, mit 50 ml Toluol digeriert und filtriert. Den Rückstand wäscht man mit Toluol nach, wäscht die vereinigten Filtrate mit 50 ml Wasser, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , entfernt das Lösungsmittel i.Vak. und kristallisiert aus Ethanol um. 1.0 g (45%, bezogen auf **4**) grauweiße Kristalle vom Schmp. 128-129°C. Analytische Daten vom Hydrochlorid.- IR (KBr): 3420; 2500  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 3.1 (mc, 2H, 4-H), 3.25-3.75 (m, 2H, 3-H), 4.2-4.6 (m, 4H, 1-H,  $\text{C}_\text{H}_2\text{Ph}$ ), 6.98-7.72 (m, 12 H, arom.), 12.02 (s, 1H, N<sup>+</sup> H).-  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 17.55 (C-4), 46.86 (C-3), 47.92 (C-1), 57.25 ( $\text{C}_\text{H}_2\text{-Ph}$ ), 103.79 (C-7,  $J_{\text{FC}} = 23.6$ ), 107.65 (C-4a,  $J_{\text{FC}} = 4.6$ ), 110.77 (C-5,  $J_{\text{FC}} = 30.3$ ), 11.09 (C-8,  $J_{\text{FC}} = 9.7$ ), 116.88 (C-3', C-5' Phenyl,  $J_{\text{FC}} = 22.9$ ), 126.21 (C-4b,  $J_{\text{FC}} = 10.3$ ), 128.52 (C-2', C-6'

Phenyl,  $J_{FC} = 8.9$ ), 128.69 (C-3', C-5' in Benzyl), 129.51 (C-4' Benzyl), 129.80 (C-9b), 131.24 (C-2', C-6' in Benzyl), 132.00 (C1' Phenyl,  $J_{FC} = 2.9$ ), 132.03 (C-1' Benzyl), 133.95 (C-8a), 157.41 (C-6,  $J_{FC} = 226.8$ ), 161.29 (C-4' Phenyl,  $J_{FC} = 237.9$ ).- MS (EI):  $m/z$  (%) = 374 (14,  $M^+$ ), 373 (6), 283 (2), 281 (3), 256 (23), 255 (100), 254 (44), 253 (24), 133 (1), 91 (14), 65 (2).-  $C_{24}H_{21}ClF_2N_2$  (410.9) Ber. C 70.2 H 5.15 F 9.25 N 5.82 Gef. C 69.9 H 5.15 F 9.03 N 6.82.

#### 6-Fluor-9-(4-fluorphenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol (7)

Zu 3.74 g (10 mmol) **6** oder 4.1 g (10 mmol) **6**-HCl in Ethanol gibt man 1 g 10proz. Pd/C und hydriert bei Raumtemp., 1-2 bar, bis zum Ende der  $H_2$ -Aufnahme. Dann wird filtriert, i.Vak. eingedampft und umkristallisiert.

**Edukt und Produkt als Basen:** 300 ml Ethanol, 3 h Reaktionsdauer, Umkristallisation aus Diisopropylether, 2.51 g (88%) gelbe Kristalle, Schmp. 128-129°C.

**Edukt und Produkt als Hydrochloride:** 500 ml Ethanol, 5 h Reaktionsdauer, Umkristallisation aus Ethanol, 2.86 g (89%) farblose Kristalle, Schmp. 259-261°C (Zers.).

Analytische Daten des Hydrochlorids: IR (KBr): 3440 (br.), 2910, 2770, 2530, 1500  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 3.02 (t,  $J = 6$ ; 2H, H-4), 3.45 (t,  $J = 6$ ; 2H, 3-H), 4.25 (s, 2H, 1-H), 7.0-7.6 (m, 7H, arom.), 10.02 (s, br., 2H, NH,  $N^+H$ ).-  $^{13}C$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 17.94 (C-4), 39.43 (C-3), 40.93 (C-1), 103.61 (C-7,  $J_{FC} = 23.8$ ), 107.92 (C-4a,  $J_{FC} = 4.5$ ), 110.60 (C-5,  $J_{FC} = 26.1$ ), 110.98 (C-8,  $J_{FC} = 9.7$ ), 116.88 (C-3', C-5'), 126.47 (C-4b,  $J_{FC} = 10.3$ ), 128.47 (C-2', C-6'), 129.78 (C-9b), 132.16 (C-1',  $J_{FC} = 2.8$ ), 133.59 (C-8a), 157.45 (C-6,  $J_{FC} = 227.0$ ), 161.26 (C-4',  $J_{FC} = 238.4$ ).- MS (EI):  $m/z$  (%) = 284 (29,  $M^+$ ), 283 (13), 256 (21), 255 (100), 254 (70), 253 (37), 252 (9), 229 (6), 187 (1), 186 (1), 158 (2), 133 (4), 109 (2), 95 (3), 75 (2).-  $C_{17}H_{15}ClF_2N_2$  (320.8) Ber. C 63.6 H 4.71 F 11.85 N 8.73 Gef. C 63.3 H 4.76 F 11.71 N 8.83.

#### 4-[6-Fluor-9-(4-fluorphenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon (8)

Eine Mischung aus 0.57 g (2 mmol) **7**, 1.17 g (4 mmol) 1-(4-Fluorphenyl)-4-iod-1-butanon, 0.64 g (6 mmol)  $Na_2CO_3$  und 10 ml DMF wird 3 h bei 60°C intensiv gerührt und nach Abkühlen in 100 ml Eiswasser eingeehrt. Man dekantiert, wäscht mit Wasser, dekantiert erneut, saugt ab und kristallisiert aus Ethanol um. 0.54 g (60%) gelbe Kristalle, Schmp. 146-147°C.- IR (KBr): 1705  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 1.77-1.89 (m, 2H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 2.56 (t,  $J = 7$ ; 2H,  $CH_2CO$ ), 2.68 (t,  $J = 5.3$ ; 2H, 4-H), 2.78 (t,  $J = 5.3$ ; 2H, 3-H), 3.00 (t,  $J = 7.1$ ; 2H,  $NCH_2$ ), 3.44 (s, 2H, 1-H), 6.91 (ddd,  $J = 9.0/9.0/2.4$ ; 1H, 7-H), 7.11 (dd,  $J = 9.0/4.8$ ; 1H, 8-H), 7.22-7.52 (m, 7H, 5-H, 3'-H, 5'-H 4-Fluorbenzoyl, Fluorphenyl), 7.99 (dd,  $J = 9.0/6.0$ , 2H, 2'-H, 6'-H 4-Fluorbenzoyl).-  $^{13}C$ -NMR:  $\delta$  (ppm, Bezifferung hier wie in Schema 1) = 17.76, 17.96 (C5, C23), 32.80 (C24), 47.41 (C22), 48.71 (C6), 54.12 (C8), 103.22 (C2,  $J_{FC} = 23.6$ ), 107.69 (C13,  $J_{FC} = 4.5$ ), 110.74 (C4,  $J_{FC} = 31.1$ ), 111.06 (C1,  $J_{FC} = 9.8$ ), 115.09 (C29, C31,  $J_{FC} = 22.0$ ), 116.89 (C16, C18,  $J_{FC} = 23.0$ ), 126.19 (C12,  $J_{FC} = 10.3$ ), 128.55 (C15, C19,  $J_{FC} = 8.8$ ), 129.24 (C9), 130.79 (C28, C32,  $J_{FC} = 9.4$ ), 132.08 (C14,  $J_{FC} = 2.7$ ), 133.07 (C27,  $J_{FC} = 2.8$ ), 133.91 (C11), 157.49 (C3,  $J_{FC} = 227.8$ ), 161.14 (C17,  $J_{FC} = 230.9$ ), 165.09 (C30,  $J_{FC} = 237.5$ ), 197.5 (C25).- MS (EI):  $m/z$  (%) = 448 (24,  $M^+$ ), 447 (4), 297 (12), 284 (16), 283 (89), 268 (7), 256 (22), 255 (100), 254 (66), 253 (19), 165 (6), 148 (2), 133 (2), 123 (24), 109 (4), 95 (10), 83 (2), 69 (4), 57 (6).-  $C_{27}H_{23}F_3N_2O$  (448.5) Ber. C 72.3 H 5.17 F 12.71 N 6.25 Gef. C 72.2 H 5.23 F 12.33 N 6.31.

**Röntgenstrukturanalyse:** Automatischer Vierkreisdiffraktometer (Nicolet R3m/V), Messtemp. 293 K. Mo-K $\alpha$ -Strahlung, Graphitmonochromator, Elementarzelle mit 18 Reflexen ermittelt,  $\omega$ -Scan mit 3.0-15°/min. Strukturlösung mit direkten Methoden (SHLXTL-PLUS), anisotrope Verfeinerung der Nicht-H-Atome, die Lagen der Phenyl-H-Atome wurden für idea-

le Geometrie berechnet und bei der Verfeinerung festgehalten, die H-Atome der Methylengruppen wurden für ideale Tetraeder berechnet und während der Verfeinerung um ihr Zentral-C-Atom herumgedreht, H-Atome mit gemeinsamem isotropen Temperaturfaktor.

Farblose Quader, aus Ethanol gewonnen, Einkristall mit dem Maßen 0.50 x 0.40 x 0.40  $mm^2$ . Winkelbereich  $3^\circ < 2\theta < 54^\circ$ , 8112 Reflexe gemessen. Asymmetrischer Datensatz 4786 Reflexe, davon 3711 mit  $F > 4\sigma(F)$  "beobachtet".

Triklone Symmetrie, Raumgruppe  $P1$ -,  $a = 844.5$  (2),  $b = 1048.3$  (2),  $c = 1338.7$  (3) pm,  $\alpha = 72.04^\circ$  (2),  $\beta = 78.10^\circ$  (2),  $\gamma = 82.43^\circ$  (2),  $V = 1,100$  (1)  $nm^3$ ,  $d_{ber} = 1.35$   $g/cm^3$  ( $Z = 2$ ).  $R = 0.055$ ,  $R_w = 0.043$ ; 299 verfeinerte Parameter.

Die ermittelten Bindungsabstände, Bindungswinkel und Atomkoordinaten sind den Tab. 2-5 zu entnehmen. Weitere Daten und Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie-Physik-Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2 unter Angabe der Hinterlegungsnummer der Autoren dieser Arbeit und des Literaturzitats angefordert werden.

**Tab. 2:** Bindungsabstände (pm) in **8**

C(1)-C(2)	137,9 (4)	C(11)-C(11)	139,4 (3)
C(2)-C(3)	138,3 (3)	C(3)-C(4)	137,0 (3)
C(3)-F(20)	137,9 (3)	C(4)-C(12)	139,8 (3)
C(5)-C(6)	152,8 (4)	C(5)-C(13)	150,5 (2)
C(6)-N(7)	146,8 (3)	N(7)-C(8)	147,8 (2)
N(7)-C(22)	147,1 (3)	C(8)-C(9)	148,4 (3)
C(9)-C(10)	139,8 (2)	C(9)-C(13)	135,2 (3)
N(10)-C(11)	139,0 (3)	N(10)-C(14)	142,2 (3)
C(11)-C(12)	141,3 (2)	C(12)-C(13)	135,2 (3)
C(14)-C(15)	139,0 (2)	C(14)-C(19)	137,9 (3)
C(15)-C(16)	137,7 (3)	C(16)-C(17)	136,6 (4)
C(17)-C(18)	137,1 (3)	C(17)-C(21)	136,0 (3)
C(18)-C(19)	138,4 (3)	C(22)-C(23)	152,1 (3)
C(23)-C(24)	151,5 (3)	C(24)-C(25)	150,5 (3)
C(25)-O(26)	120,7 (3)	C(25)-C(27)	149,5 (3)
C(27)-C(28)	138,5 (4)	C(27)-C(32)	138,2 (3)
C(28)-C(29)	137,5 (4)	C(29)-C(30)	136,1 (5)
C(30)-C(31)	137,3 (4)	C(30)-F(33)	136,1 (3)
C(31)-C(32)	130,0 (3)		

**Tab. 3:** Bindungswinkel ( $^\circ$ ) in **8**

C(2)-C(1)-C(11)	118,0(2)	C(11)-C(2)-C(3)	119,1(2)
C(2)-C(3)-C(4)	124,6(2)	C(2)-C(3)-F(20)	117,2(2)
C(4)-C(3)-F(20)	118,1(2)	C(3)-C(4)-C(12)	116,9(2)
C(6)-C(5)-C(13)	109,8(2)	C(5)-C(6)-N(7)	111,8(2)
C(6)-N(7)-C(8)	109,6(2)	C(6)-N(7)-C(22)	111,8(2)
C(8)-N(7)-C(22)	109,5(2)	N(7)-C(8)-C(9)	107,4(2)
C(8)-C(9)-N(10)	124,2(2)	C(8)-C(9)-C(13)	125,6(2)
N(10)-C(9)-C(13)	110,0(2)	C(9)-N(10)-C(11)	107,5(2)
C(9)-N(10)-C(14)	125,4(2)	C(11)-N(10)-C(14)	127,0(2)
C(11)-C(11)-N(10)	130,0(2)	C(11)-C(11)-C(12)	122,1(2)
N(10)-C(11)-C(12)	107,9(2)	C(4)-C(12)-C(11)	119,2(2)
C(4)-C(12)-C(13)	134,0(2)	C(11)-C(12)-C(13)	106,9(2)
C(5)-C(13)-C(9)	121,0(2)	C(5)-C(13)-C(12)	131,2(2)
C(9)-C(13)-C(12)	107,7(2)	N(10)-C(14)-C(15)	119,6(2)
N(10)-C(14)-C(19)	120,5(2)	C(15)-C(14)-C(19)	119,9(2)
C(14)-C(15)-C(16)	119,7(2)	C(15)-C(16)-C(17)	119,0(2)
C(16)-C(17)-C(18)	123,0(2)	C(16)-C(17)-F(21)	118,8(2)
C(18)-C(17)-F(21)	118,2(2)	C(17)-C(18)-C(19)	117,7(2)
C(14)-C(19)-C(18)	120,8(2)	N(7)-C(22)-C(23)	113,1(2)
C(22)-C(23)-C(24)	111,5(2)	C(23)-C(24)-C(25)	114,8(2)
C(24)-C(25)-O(26)	120,7(2)	C(24)-C(25)-C(27)	118,8(2)
O(26)-C(25)-C(27)	120,5(2)	C(25)-C(27)-C(28)	118,0(2)
C(25)-C(27)-C(32)	123,0(2)	C(28)-C(27)-C(32)	119,1(2)
C(27)-C(28)-C(29)	120,4(2)	C(28)-C(29)-C(30)	118,6(3)
C(29)-C(30)-C(31)	122,8(2)	C(29)-C(30)-F(33)	118,7(3)
C(31)-C(30)-F(33)	118,5(2)	C(30)-C(31)-C(32)	117,9(2)
C(27)-C(32)-C(31)	121,2(2)		

#### 4-[6-Fluor-9-(4-fluorphenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl]-1-(4-fluorphenyl)-1,4-butandion (9)

Zu 0.83 g (4 mmol) 4-(4-Fluorphenyl)-4-oxobutansäure in 12 ml  $CH_2Cl_2$  gibt man bei 0°C 0.87 g (4 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 6 ml kaltem  $CH_2Cl_2$ . Nach 20 min Rühren tropft man eine Lösung von 1.14 g (4 mmol) **7** in 9 ml kaltem  $CH_2Cl_2$  während 20 min zu, rührt 3 h bei Raumtemp., kühlt im Eisbad auf 0°C ab, filtriert vom Feststoff ab, dampft das Filtrat i.Vak. ein und kristallisiert aus Ethanol um: 1.48 g (80%) grauweiße Kri-

**Tab. 4:** Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Thermalparameter ( $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ )

	X	Y	Z	U(eq)
C(1)	4607(3)	2437(2)	3533(2)	54(1)
C(2)	3416(3)	1865(2)	3284(2)	58(1)
C(3)	2414(3)	1017(2)	4098(2)	57(1)
C(4)	2482(3)	718(2)	5160(2)	52(1)
C(5)	3404(3)	563(2)	7545(1)	58(1)
C(6)	4470(3)	701(2)	8295(2)	63(1)
N(7)	5052(2)	2052(2)	7973(1)	55(1)
C(8)	6233(3)	2254(2)	6964(2)	55(1)
C(9)	5430(3)	1978(2)	6174(2)	48(1)
N(10)	5825(2)	2550(2)	5071(1)	49(1)
C(11)	4729(2)	2146(2)	4604(2)	47(1)
C(12)	3672(2)	1301(2)	5426(2)	46(1)
C(13)	4144(3)	1227(2)	6407(2)	48(1)
C(14)	7069(3)	3442(2)	4545(1)	45(1)
C(15)	6670(3)	4730(2)	3922(2)	53(1)
C(16)	7868(3)	5606(2)	3433(2)	61(1)
C(17)	9428(3)	5189(2)	3577(2)	60(1)
C(18)	9868(3)	3926(2)	4183(2)	60(1)
C(19)	8659(3)	3047(2)	4664(2)	54(1)
F(20)	1254(2)	452(1)	3813(1)	77(1)
F(21)	10605(2)	6064(1)	3106(1)	89(1)
C(22)	5814(3)	2267(2)	8796(2)	66(1)
C(23)	4596(3)	2702(2)	9660(2)	65(1)
C(24)	3689(3)	4036(2)	9204(2)	65(1)
C(25)	2742(3)	4689(2)	10022(2)	63(1)
C(26)	2858(3)	4226(2)	10951(1)	100(1)
C(27)	1708(3)	5956(2)	9658(2)	58(1)
C(28)	995(3)	6625(3)	10402(2)	78(1)
C(29)	83(4)	7823(3)	10102(2)	93(1)
C(30)	-118(3)	8323(3)	9066(3)	86(1)
C(31)	537(3)	7676(3)	8309(2)	77(1)
C(32)	1457(3)	6492(2)	8617(2)	63(1)
F(33)	-1014(2)	9510(2)	8767(2)	132(1)

Äquivalente isotrope U berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$  Tensors

**Tab. 5:** H-Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Thermalparameter ( $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ )

	X	Y	Z	U
H(1A)	5329	3020	2984	72(1)
H(2A)	3284	2050	2556	72(1)
H(4A)	1747	134	5697	72(1)
H(5A)	2341	986	7705	72(1)
H(5B)	3320	-373	7639	72(1)
H(6A)	5386	53	8291	72(1)
H(6B)	3845	528	9002	72(1)
H(8A)	6542	3163	6716	72(1)
H(8B)	7178	1646	7074	72(1)
H(15A)	5565	5006	3836	72(1)
H(16A)	7609	6496	2996	72(1)
H(18A)	10975	3663	4269	72(1)
H(19A)	8931	2152	5086	72(1)
H(22A)	6390	1441	9125	72(1)
H(22B)	6564	2951	8460	72(1)
H(23A)	5162	2792	10184	72(1)
H(23B)	3830	2029	9990	72(1)
H(24A)	2946	3885	8805	72(1)
H(24B)	4465	4643	8735	72(1)
H(28A)	1132	6253	11132	72(1)
H(29A)	-400	8300	10610	72(1)
H(31A)	360	8044	7587	72(1)
H(32A)	1933	6024	8108	72(1)

stalle, Schmp. 172-74°C.- IR (KBr): 1690; 1640  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 2.67-2.95 (m, 4H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.17-3.29 (m, 2H, 3-H), 3.83/3.91 (2x t, 2H, 3-H), 4.53/4.65 (2x s, 2H, 1-H), 6.97 (dd, J = 9.0/9.0; 1H, 7-H), 7.15 (dd, J = 9.0/4.5; 1H, 8-H), 7.30-7.68 (m, 7H, 5-H, 3'-H, 5'-H Fluorbenzoyl, Fluorphenyl), 8.05 (dd, J = 9.0/5.0; 2H, 2'-H, 6'-H Fluorbenzoyl).-  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 21.41/20.90\* (C-4), 26.86/27.20\* ( $\text{NCOCH}_2$ ), 39.44 (C-3), 42.82/42.50 (C-1), 103.22 (C-7,  $J_{\text{FC}} = 23.6$ ), 108.96 (C-4a,  $J_{\text{FC}} = 4.0$ ), 109.69 (C-5,  $J_{\text{FC}} = 25.6$ ), 110.68 (C-8,  $J_{\text{FC}} = 9.5$ ), 115.51 (C-3', C-5' in Fluorbenzoyl,  $J_{\text{FC}} = 21.9$ ), 116.73 (C-3'', C-5'' in Fluorphenyl,  $J_{\text{FC}} = 23.0$ ), 126.98 (C-4b,  $J_{\text{FC}} = 9.9$ ), 128.56 (C-2'', C-6'' in Fluorphenyl,  $J_{\text{FC}} = 8.87$ ), 130.64 (C-8a), 130.71 (C-2', C-6' in Fluorbenzoyl,  $J_{\text{FC}} = 9.4$ ), 132.62 (C-1'' in Fluorphenyl,  $J_{\text{FC}} = 2.9$ ), 133.45 (C-1' in Fluorbenzoyl), 134.19 (C-9a), 157.46 (C-6,  $J_{\text{FC}} = 225.8$ ), 161.04 (C-4'' in Fluorphenyl,  $J_{\text{FC}} = 224.9$ ), 165.21 (C-4' in Fluorbenzoyl,  $J_{\text{FC}} = 223.3$ ), 170.38 (NC=O),

197.51 (C=O). (\* Banden des unterschüssigen Konformers, fallen ansonsten zusammen).- MS (EI): m/z (%) = 462 (24,  $\text{M}^+$ ), 284 (13), 283 (100), 282 (38), 281 (16), 256 (5), 255 (25), 254 (31), 253 (12), 179 (1), 123 (3), 95 (1), 69 (3).-  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  (462.5) Ber. C 70.1 H 4.58 F 12.32 N 6.06 Gef. C 70.1 H 4.60 F 12.11 N 6.19.

#### 4-[6-Fluor-9-(4-fluorphenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl]-1-(4-fluorphenyl)-butanol-Hydrochlorid (10-HCl)

a) Zu 0.15 g (4 mmol)  $\text{NaBH}_4$  in 10 ml Ethanol tropft man 0.45 g (1 mmol) **8** in 10 ml THF. Man rührt 1 h bei Raumtemp., rührt in 100 ml Eiswasser ein, dekantiert, nimmt den Rückstand in 50 ml Ether auf, wäscht die abgetrennte etherische Phase mit 3 x 25 ml Wasser, trocknet über  $\text{MgSO}_4$  und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Zur Darstellung des Hydrochlorids wird der Rückstand mit etherischer HCl-Lösung angerieben. Man saugt ab und kristallisiert aus Isopropanol um: 0.40 g (82.1%) hellgelbe Kristalle.

b) 4.62 g (10 mmol) **9** werden in 250 ml THF mit 1.52 g (40 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  reduziert. Durchführung wie bei der Darstellung von **4**; Isolierung des Hydrochlorids nach a). 3.46 g (71%) hellgelbe Kristalle. Schmp. nach beiden Methoden 185-186°C.- IR (KBr): 3310, 2570  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 1.57-1.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.87 (mc, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), 2.97-3.86 (m, 6H,  $\text{In-CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.4 (d, J = 15; 2H, 1-H), 4.63 (t, J = 6; 1H,  $\text{CH}(\text{OH})$ ), 5.44 (s, 1H, OH), 7.00-7.65 (m, 11 H, arom.), 11.43 (s, 1H,  $\text{N}^+ \text{H}$ ).-  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 17.83 (C-4), 20.07 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 36.01 ( $\text{CH}_2\text{CH-OH}$ ), 47.29 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 48.69 (C-3), 54.61 (C-1), 70.69 (C-OH), 103.74 (C-7,  $J_{\text{FC}} = 24.0$ ), 107.70 (C-4a,  $J_{\text{FC}} = 4.5$ ), 110.73 (C-4b,  $J_{\text{FC}} = 31.0$ ), 111.06 (C-8,  $J_{\text{FC}} = 9.9$ ), 114.56 (C-3', C-5' C-Phenyl,  $J_{\text{FC}} = 21.1$ ), 116.91 (C-3'', C-5'' N-Phenyl,  $J_{\text{FC}} = 22.9$ ), 126.17 (C-4a,  $J_{\text{FC}} = 4.5$ ), 127.47 (C-2', C-6' C-Phenyl,  $J_{\text{FC}} = 8.1$ ), 128.54 (C-2'', C-6'' N-Phenyl,  $J_{\text{FC}} = 8.9$ ), 129.23 (C-8a), 132.06 (C-1'' N-Phenyl,  $J_{\text{FC}} = 2.7$ ), 133.90 (C-8a), 142.01 (C-1' C-Phenyl,  $J_{\text{FC}} = 2.8$ ), 157.49 (C-6,  $J_{\text{FC}} = 228.4$ ), 160.94 (C-4' C-Phenyl,  $J_{\text{FC}} = 236.4$ ), 161.89 (C-4'' N-Phenyl,  $J_{\text{FC}} = 236.6$ ).- MS (EI): m/z (%) = 450 (13,  $\text{M}^+$ ), 449 (3), 297 (14), 283 (11), 257 (5), 256 (24), 255 (100), 254 (38), 253 (9), 194 (8), 165 (6), 109 (6), 97 (6), 71 (6), 69 (10), 57 (11).-  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$  (487.0) Ber. C 66.6 H 5.38 Cl 7.28 F 11.73 N 5.75 Gef. C 66.9 H 5.42 Cl 7.25 F 11.46 N 5.74.

## Literatur

9. Mitt.: J. Lehmann, N. Jiang, A. Behncke, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, 326, 813-818.
- a) C.A. Harbert, J.J. Plattner, W.M. Welch, A. Weissman, B.K. Koe, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 635-643; b) Eidem, *Mol. Pharmacol.* **1980**, 17, 38-42.
- J. Lehmann, G. Schulze, A. Radwansky, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck.
- J. Lehmann, K.M. Ghoneim, B.A. El-Fattah, A.A. El-Gendy, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, 320, 22-29.
- J. Lehmann, U. Pohl, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, 320, 1202-1209.
- J. Lehmann, K.M. Ghoneim, A.A. El-Gendy, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, 320, 30-36.
- C. Herdeis, G. Bissinger, *Z. Naturforsch.* **1987**, 42b, 785-790.
- R. Baltzly, P.B. Russel, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 75, 5598-5602.
- A.S. Horn, S.H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, 68, 2325-2328.
- P.H. Bird, F.T. Bruderlein, L.G. Humber, *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 2715-2722.
- J. Bordner, J.J. Plattner, W.M. Welch, *Cryst. Struct. Comm.* **1980**, 9, 799-804.
- J. Giesecke, *Acta Crystallogr.* **1973**, B29, 1785-1791.

[Ph110]